

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie,  
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

**Perioperatives und postoperatives Outcome der  
onkologischen Pankreaskopfresektion bei  
duktalem Adenokarzinom ohne versus mit  
präoperativer biliärer Drainage durch  
Stenteinlage**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Julia Hofmann

geboren am 02.05.1991 in Ravensburg

# Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	S. 3
2.	Zusammenfassung	S. 4
2.1	Zusammenfassung	S. 4
2.2	Summary	S. 6
3.	Einleitung	S. 8
3.1	Epidemiologie	S. 8
3.2	Risikofaktoren	S. 9
3.3	Pathologie	S. 9
3.4	Klassifikation	S. 9
3.5	Klinische Symptome	S. 10
3.5.1	Der Verschlussikterus	S. 11
3.6	Diagnostik	S. 11
3.7	Präoperative biliäre Drainage	S. 13
3.7.1	Drainageverfahren	S. 13
3.7.2	Endoskopisch retrograde Cholangiopankretikographie	S. 13
3.7.3	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage	S. 14
3.7.4	Vergleich der Drainageverfahren	S. 14
3.7.5	Dauer der Drainage und Art der Stents	S. 15
3.7.6	Indikation zur präoperativen biliären Drainage: Vor- und Nachteile	S. 15
3.7.7	Aktuelle Leitlinien	S. 17
3.8	Resektabilität	S. 18
3.9	Operationsverfahren	S. 19
3.10	Erweiterte Resektionsstrategien	S. 23
3.11	Palliative Operationen	S. 23
3.12	Adjuvante Therapie	S. 23
3.13	Komplikationen nach Pankreasresektionen	S. 24
3.13.1	Magenentleerungsstörung/ delayed gastric emptying	S. 24
3.13.2	Postoperative Pankreasfistel	S. 24
3.13.3	Gallefistel	S. 26

3.14	Fragestellung	S. 27
4.	Material und Methodik	S.28
4.1	Studienform und Patientenkollektiv	S. 28
4.2	Datenerhebung und Datenerfassung	S. 28
4.3	Statistik	S. 32
5.	Ergebnisse	S. 33
5.1	Gruppenübereinstimmung	S. 34
5.2	Vorbestehende Begleiterkrankungen	S. 35
5.3	Positive Tumoranamnese	S. 37
5.4	Vormedikation	S. 37
5.5	Präoperative Charakteristika	S. 38
5.6	Stenttherapie	S. 38
5.7	Operative Charakteristika	S. 39
5.8	Postoperativer Verlauf	S. 41
5.9	Überlebenszeiten	S. 45
5.10	Risiko einer postoperativen Wundheilungsstörung	S. 46
6.	Diskussion	S. 48
6.1	Gruppenübereinstimmung und vorbestehende Begleiterkrankungen	S. 48
6.2	Positive Tumoranamnese	S. 48
6.3	Präoperative Charakteristika und Stenttherapie	S. 49
6.4	Operative Charakteristika	S. 50
6.5	Postoperativer Verlauf	S. 51
6.6	Überlebenszeiten	S. 54
6.7	Risiko einer postoperativen Wundheilungsstörung	S. 54
6.8	Diskussion der Methodik	S. 55
7.	Literaturverzeichnis	S. 57
8.	Danksagung	S. 66
9.	Lebenslauf	S. 67
10.	Anhang	S. 68

## 1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BD	biliäre Drainage
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DGE	delayed gastric emptying = Magenentleerungsstörung
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
Lig.	Ligamentum
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
n.s.	nicht signifikant
PBD	präoperative biliäre Drainage
PPPD	pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
V.	Vena
vs.	versus
WHS	Wundheilungsstörung

## **2. Zusammenfassung**

### **2.1 Zusammenfassung**

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas hat unter allen Krebserkrankungen mit die schlechteste Prognose. Die Operation mit dem Ziel der R0-Resektion stellt die einzige kurative Therapie mit der Option auf Langzeitüberleben dar. Häufig werden Tumore im Pankreaskopf durch den schmerzlosen Ikterus, das Kardinalsymptom des Pankreaskopfkarzinoms, in Folge tumorbedingter Verlegung des distalen Gallengangssystems, klinisch manifest. Folgen der Cholestase sind eine Verschlechterung der Leberfunktion und ein erhöhtes Risiko einer Cholangitis. Die präoperative biliäre Drainage mag durch Dekompression des Gallengangssystems diesbezüglich eine Besserung versprechen, wenngleich sich in der Praxis gezeigt hat, dass die präoperative Gallengangsstenose sowohl unmittelbar peri- und postinterventionell mit Risikopotential (Post-ERCP-Pankreatitis, Blutung, Hohlorganperforation) als auch postoperativ mit einer Steigerung der Morbidität behaftet sein kann. Zudem sind die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zum Teil kontrovers und nur bedingt vergleichbar, weshalb in den derzeit gültigen Leitlinien die Indikation zur präoperativen Gallengangsstenose sehr streng gestellt wird.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert der präoperativen biliären Drainage in einer retrospektiven Analyse bei Patienten mit onkologischer Pankreaskopfresektion aufgrund eines duktales Adenokarzinoms am Universitätsklinikum des Saarlandes unter besonderer Berücksichtigung peri- und postoperativer Parameter sowie des Langzeitüberlebens zu bewerten.

Die vorliegende Arbeit schließt insgesamt 285 Patienten (132 Frauen und 153 Männer) ein, die aufgrund eines duktales Adenokarzinoms zwischen September 2002 und Januar 2015 im Universitätsklinikum des Saarlandes, Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie onkologisch Pankreaskopf-reseziert wurden. Bei 151 der 285 Patienten (52,98%) erfolgte präoperativ eine biliäre Drainage durch Einlage eines Stents. Die beiden Gruppen, jene mit präoperativer Gallengangsdekompression und jene mit primärer Operation, unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen. Mit 76,84% war die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion das im Gesamtkollektiv am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich intraoperativer Parameter wie Blutverlust, Transfusionsrate oder Operationsdauer. Auch die Rate schwerer postoperativer Komplikationen sowie das Langzeitüberleben differierte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, mit Ausnahme der Rate postoperativer Wundheilungsstörungen: Deren Inzidenz war mit 24,50% nach präoperativer Gallengangsdrainage nahezu dreifach erhöht im Vergleich zu den primär operierten Patienten. Die anschließend durchgeführte uni- und multivariate Risikoanalyse für das Auftreten einer

postoperativen Wundheilungsstörung offenbarte neben der präoperativen Gallengangsdrainage einen mangelnden präoperativen Ernährungszustand der Patienten, sowie die Operationsdauer und die postoperative Komplikationsrate als unabhängige Risikofaktoren.

Unsere Studie bestätigt die aktuellen, auch in den Leitlinien festgeschriebenen Empfehlungen, dass eine präoperative biliäre Drainage mittels Stent bei Patienten vor geplanter Pankreaskopfresektion nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte, wenngleich trotz dieser Erkenntnisse im klinischen Alltag immer noch mehr als die Hälfte aller Patienten eine präoperative biliäre Drainage erhalten. Zudem sollte, wie in der vorliegenden Arbeit am Beispiel der Rate postoperativer Wundheilungsstörungen beschrieben, der präoperative Ernährungsstatus als relativ einfach zu optimierender Faktor, im Gegensatz zu nur bedingt beeinflussbaren Größen wie der Operationsdauer und der postoperativen Komplikationsrate, als fester Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes onkologischer Patienten aufgewertet werden.

## 2.2. Summary

Pancreatic ductal adenocarcinoma is one of the malignant diseases with the worst prognosis. Surgery, especially the R0- resection of pancreatic ductal adenocarcinoma, is the only curative therapy and the strongest predictor for long- term survival. The leading clinical symptom of tumors localized in the pancreatic head is the painless jaundice due to tumor-related obstruction of the common bile duct. The cholestasis itself results in an impaired liver function and increased risk of cholangitis. The preoperative biliary drainage might achieve an improvement by decompressing the common bile duct, however, in clinical practice it also involves risks regarding the peri- and postinterventional course (post-ERCP-pancreatitis, hemorrhage, hollow organ perforation) as well as increased postoperative morbidity. Furthermore, the results of previous studies concerning this matter are controversial and only partially comparable. For this reason, the indications for preoperative biliary drainage are very strict according to the current guidelines.

The objective of the present study was to investigate retrospectively the influence of the preoperative biliary drainage on peri- and postoperative parameters as well as long-term survival in patients that underwent oncological pancreatic head resection for ductal pancreatic adenocarcinoma.

The study includes 285 patients (132 women and 153 men) that underwent oncological pancreatic head resection at Saarland University Medical Center, Department of General Surgery, Visceral, Vascular and Pediatric Surgery, between September 2002 and January 2015. 151 of the 285 patients (52.98%) underwent biliary drainage preoperatively. The two groups, these with preoperative decompression of the common bile duct and those who underwent surgery without prior biliary drainage, did not differ significantly in terms of age, sex or pre-existing conditions. The pylorus-preserving pancreatic head resection was the surgical intervention carried out most frequently, both in the entire collective (76.84%) and in each of the two groups. Furthermore, there were no statistically significant differences between the two groups in terms of intraoperative parameters such as blood loss, rate of blood transfusions or duration of the operation. In addition, the rate of severe postoperative complications and the long-term survival did not differ significantly between the two groups, with the exception of the incidence of postoperative wound healing impairment: Its incidence, 24.50% after preoperative biliary drainage, was nearly three times higher compared to surgery without preoperative decompression of the common bile duct. The subsequently performed univariate and multivariate risk analysis revealed as independent risk factors for a postoperative wound healing impairment, apart from the preoperative biliary drainage, a poor preoperative nutritional status of the patient, the duration of the operation and the overall postoperative complication rate.

Our study confirms the current recommendations, equally to the guidelines, that a preoperative biliary drainage should not be routinely used in patients before a pancreatic head resection. Despite these findings, in daily clinical practice more than half of all patients that undergo

oncological pancreatic head resection receive a preoperative biliary drainage. In addition, the preoperative nutritional status, a variable that is quite easy to improve and that represents an imperative component of the multimodal therapy concept for oncological patients, should be given more attention than determinants, that are less influenceable, for example the duration of the operation or the postoperative complication rate, as the authors could prove on the basis of the postoperative wound healing impairments.



### 3. Einleitung

#### 3.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom stellt aktuell die vierthäufigste Todesursache durch Krebs in Deutschland dar. Der Altersgipfel für Männer liegt hierbei bei 72 Jahren, der für Frauen bei 75 Jahren. Im Jahr 2014 erkrankten nach Schätzungen der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland und des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut 17.130 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Da die Lebenserwartung der Menschen zunimmt, wird mit einem weiteren Anstieg der Erkrankungszahlen in den nächsten Jahren zu rechnen sein. Zudem hat das Pankreaskarzinom die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen. Nur weniger als 10% der Frauen und weniger als 9% der Männer überleben einen Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose. Hauptursache dafür ist die späte Diagnosestellung, da eindeutige Frühsymptome fehlen (104). Dadurch kann es sein, dass das Pankreaskarzinom zunächst längere Zeit nicht erkannt wird und bei einer Diagnosestellung nicht mehr operabel ist oder sich bereits hämatogene Metastasen gebildet haben (108). Folglich kommen nur 15-20% aller Patienten für eine chirurgische kurative Therapie in Frage (50,75).

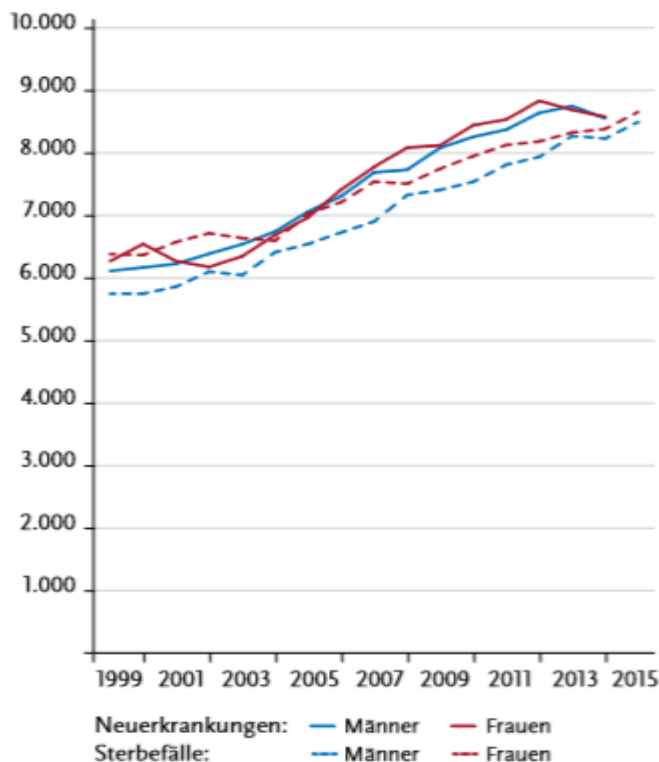


Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C25, Deutschland 1999-2014/15; Abbildung aus: „Robert Koch Institut (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).Berlin, S. 49“ (104)

### **3.2 Risikofaktoren**

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist weitgehend unklar. Risikofaktoren stellen das zunehmende Alter, Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Adipositas, die chronische Pankreatitis und ein langjähriger Diabetes mellitus Typ 2 dar (104,114). Familiäre Häufungen des Pankreaskarzinoms kommen nach heutigem Stand in bis zu 1-3% der Fälle vor. Das familiäre Pankreaskarzinom ist damit ähnlich häufig wie andere erbliche Tumorerkrankungen (6). Einige hereditäre Tumorsyndrome wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, das FAMMM-Syndrom (familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom), das hereditäre Mammakarzinom, das hereditäre Ovarialkarzinom oder das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom gehen mit einer gesteigerten Inzidenz einher (113).

### **3.3 Pathologie**

Die Mehrzahl der Neoplasien des Pankreas sind maligne. Entsprechend der Einteilung der World Health Organisation (WHO) werden verschiedene Varianten der malignen Tumoren beschrieben. Den größten Anteil stellt hierbei mit 90% das duktale Adenokarzinom dar, das überwiegend im Kopfbereich und im Processus uncinatus lokalisiert ist (36,49,130). Etwa 80% der Pankreaskarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert. Die Metastasierung erfolgt vorwiegend lymphogen. Die hämatogene Metastasierung betrifft vor allem die Leber, die Lunge, das Peritoneum, den Knochen und die Nebennieren (127).

### **3.4 Klassifikation**

Exokrine Pankreaskarzinome werden anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt. Dieser Arbeit zu Grunde liegend sind die 6. und 7. Auflage (2003 und 2010), die sich hinsichtlich der Klassifikation der Primärtumorgröße und des Lymphknotenstatus nicht unterscheiden (142,143). Dabei bezeichnet T die Tumorausdehnung, N die Anzahl der befallenen Lymphknoten und M das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas und $\leq 2$ cm
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas $> 2$ cm
T3	Tumor überschreitet die Grenzen des Pankreas, aber invadiert nicht den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica
T4	Tumor überschreitet die Grenzen des Pankreas und invadiert den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica
N0	Keine regionären Lymphknoten befallen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: Tumorklassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms, Tabelle aus: „Wittekind Ch, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren“. 6. und 7. Auflage, 2003 und 2010 (142,143)

### 3.5 Klinische Symptome

Es gibt keine eindeutigen Frühsymptome, die auf ein Pankreaskarzinom hinweisen. Im Verlauf der Erkrankung bestimmt jedoch die Lokalisation des Karzinoms die Symptomatik. Das sogenannte Courvoisier-Zeichen, eine schmerzlose, tastbar vergrößerte Gallenblase unter dem rechten Rippenbogen, und ein schmerzloser Ikterus sind die Folge einer Kompression oder eines Verschlusses des Ductus choledochus und können auf ein Pankreaskopfkarzinom hinweisen. Der Ikterus zeigt sich klinisch durch Stuhlfärbung, bierbraunen Urin, Pruritus, Übelkeit und Erbrechen (132).

Im Spätstadium des Pankreaskorpuskarzinoms und des Pankreasschwanzkarzinoms können starke, therapierefraktäre Rückenschmerzen in Folge einer Infiltration des prävertebralen Nervenplexus auftreten. Eine B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Schwäche, Appetitlosigkeit oder Nachtschweiß ist häufig Begleiterscheinung und Ausdruck der konsumierenden Erkrankung. Zudem sollte ein neu aufgetretener Diabetes mellitus im Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen (9,114).

### **3.5.1 Der Verschlussikterus**

Ein im Alter neu aufgetretener Ikterus sollte, wie zuvor beschrieben, unbedingt an eine bösartige Erkrankung der extrahepatischen Gallengänge oder deren tumorbedingte Kompression denken lassen und eine zeitnahe Abklärung bedingen (132).

Er kann zu einer Verschlechterung der Leberfunktion durch Cholangitis und den Aufstau der Gallenflüssigkeit bis hin zum Leberversagen führen (132). Durch die biliäre Obstruktion kommt es zu einer verringerten Exkretion der Gallensalze, die normalerweise die Endotoxine im Darm binden und inaktivieren. Dadurch ist die enterische Aufnahme der Endotoxine begünstigt. Außerdem zeigt sich eine direkte Beeinträchtigung der Kupfferzellen des retikuloendothelialen Systems der Leber (19). Darüber hinaus führt der Verschlussikterus zu einer erhöhten Zytokinausschüttung. So wiesen Kennedy et al. in ihrer Studie eine erhöhte Sekretion des Tumornekrosefaktors und von Interleukin-6 in den Kupfferzellen nach (60). Zudem kann es durch eine Obstruktion der Gallenwege zu einer Einschränkung in der Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren kommen (64). Weitere Studien bewiesen eine Beeinträchtigung der zellulären Immunität aufgrund einer verringerten Antwort der Lymphozyten oder einer verringerten Aktivität der natürlichen Killerzellen (41,71). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion und der Herzfunktion können weitere Komplikationen sein (95).

### **3.6 Diagnostik**

Um ein Pankreaskarzinom zu diagnostizieren, sollten zuerst eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Laborentnahme durchgeführt werden. Zur Standardlabordiagnostik gehören Lipase, Amylase, alkalische Phosphatase, Gamma-GT (Gamma-Glutamyltranspeptidase), Bilirubin und die Transaminasen. Eine Tumoranämie kann im Blutbild diagnostiziert werden.

Die Bestimmung der Tumormarker CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9) und CEA (Carcinoembryonales Antigen) sollte zur Diagnostik hingegen nicht eingesetzt werden. Sie dienen nur als Verlaufsparemeter einer Therapie. Der Tumormarker der ersten Wahl stellt das CA 19-9 dar, wobei seine Höhe mit dem Stadium der Erkrankung korreliert. Serumspiegel über 100 U/ml sprechen für ein fortgeschrittenes Tumorstadium (5). Sehr hohe präoperative Konzentrationen von über 10.000 U/ml können bereits ein Hinweis auf Fernmetastasen sein (51). Nach vollständiger Tumoresektion ist der Tumormarker ein Indikator eines asymptomatischen Rezidivs und er kann zur Beurteilung des Tumoransprechens auf eine postoperative Chemotherapie dienen (9).

Als erstes bildgebendes Verfahren zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms sollte eine Oberbauchsonographie durchgeführt werden, wobei die Sensitivität des Ultraschalls in einem Bereich zwischen 50-95% schwankt (9). Ergänzend kommen unterschiedliche Verfahren wie Endosonographie, Multidetektor-Computertomographie (mit Kontrastmittel), endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonanztomographie mit

Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur Anwendung. Eine Röntgenaufnahme des Thorax dient zum Ausschluss von Lungenmetastasen (114,127).

Die ERCP sollte als Diagnostikum nicht ausschließlich angewendet werden, da hierbei nur Veränderungen des Gangs zu erkennen und nachzuweisen sind, der Tumor selbst jedoch nicht abgebildet wird (1,114). Die ERCP wird im Kapitel 3.7.2 noch genauer erklärt, wobei dort zudem näher auf die Möglichkeit der präoperativen biliären Drainage (PBD) mittels ERCP eingegangen wird.

Die Endosonographie ist eines der sensitivsten Untersuchungsverfahren für den Nachweis eines Tumors. Sie ist den anderen Verfahren vor allem bei der Darstellung kleinerer Pankreastumoren (2-3cm) überlegen. Mit Hilfe der Endosonographie kann zudem die lokale Infiltrationstiefe bestimmt werden und die Beziehung zu den benachbarten, großen Gefäßen, der V. portae und der A. mesenterica superior, gut beurteilt werden (105). Jedoch ist sie in ihrer Aussagekraft wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (114).

Als nicht-invasives Verfahren stellt die MRCP heute eine wichtige diagnostische Methode zur Darstellung der Gallenwege dar. Vorteile der MRCP ist das Fehlen von ERCP-assoziierten Komplikationen wie Post-ERCP-Pankreatitis oder Duodenalperforation und die fehlende Strahlenbelastung. Ein Nachteil stellt dagegen die fehlende Möglichkeit einer therapeutischen Intervention dar (21,48).

Biopsien sollten bei potentiell resektablen Befunden nicht durchgeführt werden. Die Sensitivität liegt bei lediglich 60% und die falsch-negativ Rate liegt bei bis zu 20%. Außerdem besteht die Gefahr der Tumorzell dissemination (127). Eine Biopsie ist lediglich indiziert bei Patienten mit geplanter palliativer oder neoadjuvanter Chemotherapie (46,114). Ist eine Tumobiopsie angezeigt, sollte der endoskopischen ultraschallgesteuerten Feinnadelaspiration gegenüber der perkutanen Biopsie (CT oder ultraschallgesteuert) der Vorzug gegeben werden (46). Zur Gewebediagnostik sollte eine ERCP nicht durchgeführt werden, da die Entnahme einer Bürstenzytologie aus dem Pankreasgang oder dem Gallengang eine zu geringe Trefferquote für das Vorhandensein eines Karzinoms liefert (4,27,114).

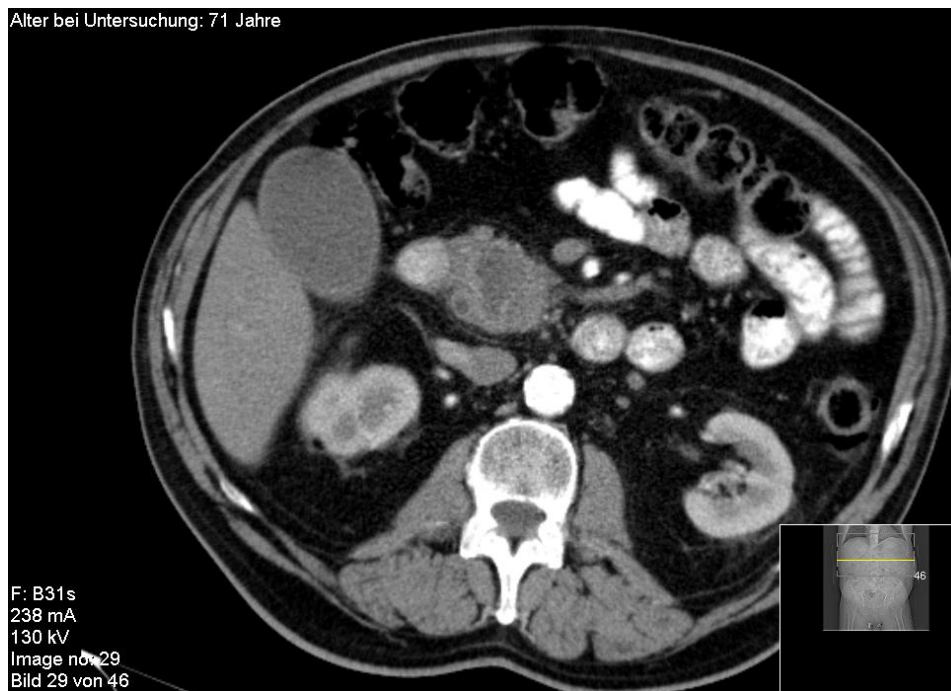


Abbildung 2: Computertomographie: Pankreaskopfkarzinom

### 3.7 Präoperative biliäre Drainage

#### 3.7.1 Drainageverfahren

Die biliäre Drainage geht auf Allen Oldfather Whipple im Jahre 1935 zurück: Einer Cholezystogastrostomie zur Reduktion des Ikterus folgte 3 bis 4 Wochen später die kurative partielle Pankreatoduodenektomie (141).

Heute werden zur Behandlung des Verschlussikterus in erster Linie die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) bzw. ERCP mit Stenteinlage und die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) verwendet (11). Die technische Erfolgsrate der endoskopischen oder perkutanen Platzierung von Stents liegt dabei bei 90 bis 95% (32).

#### 3.7.2 Endoskopisch retrograde Cholangiopankretikographie (ERCP)

1968 wurde die ERCP von McCune zum ersten Mal beschrieben. Sie dient zur endoskopischen Darstellung von Gallenwegen und dem Pankreasgang durch die direkte Kanülierung der Papilla Vateri und die retrograde Kontrastmittelinjektion (81). Als pathognomonisch für das Pankreaskarzinom gilt das sogenannte Double-Duct-Zeichen. Es zeigt den gleichzeitigen Aufstau des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus (114).

1974 führten Demling und Classen die endoskopische Papillotomie (18) und 1979 Soehendra und Reynders-Frederix die palliative Gallengangsdrainage mittels Stent ein (117). Die ERCP wird heutzutage nicht nur als diagnostisches Verfahren, sondern vor allem als therapeutisches Verfahren zur Entfernung von Steinen aus den Gallen- und Pankreasgängen und zum Einbringen von Stents verwendet. Dabei existieren unterschiedliche bilioduodenale Drainagesysteme, die gerade oder gekrümmt sein können. Als Endoprothesen werden am

häufigsten die Pigtail-Prothese, die doppelte Pigtail-Prothese und gerade Prothesen mit sogenannten „flaps“ eingesetzt (40). Zudem wird ein Duodenoskop mit Seitblickoptik verwendet. Nach einer Papillotomie wird unter Zuhilfenahme des Führungskatheters zunächst der Führungsdraht bis in die proximalen Gallenwege vorgeschoben. Nach Entfernen des Führungskatheters wird die Endoprothese mit Hilfe des Schubkatheters in den Gallengang hineingeführt (115). Laut Lux gelten „Herzrhythmusstörungen, ein kurzfristig vorausgegangener akuter Myokardinfarkt, ein großes, rupturgefährdetes Aortenaneurysma und eine bestehende Schwangerschaft als relative Kontraindikationen“ (zitiert nach 78). Die Post-ERCP-Pankreatitis stellt die häufigste Komplikation der ERCP mit Raten von etwa 3,5% dar (2). Man versteht darunter das Auftreten von abdominellen Schmerzen nach ERCP, begleitet von einem Anstieg der Serumamylase auf das über Dreifache der oberen Norm über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff (20). Weitere Komplikationen der ERCP sind Infektionen (1,4%), Blutungen (1,3%) und Perforationen (0,6%) (2). Nachteilig sind zudem die Strahlenbelastung und die Abhängigkeit der Untersuchung von der Geschicklichkeit und Erfahrung des Untersuchers (78).

### **3.7.3 Perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)**

Die PTCD ist eine Methode, die die Darstellung der Gallenwege mit Kontrastmittel über eine perkutan eingebrachte Punktionsnadel erlaubt. Zudem kann über eine im Anschluss perkutan eingebrachte Drainage die Gallenflüssigkeit nach extern oder, durch Vorrücken eines Katheters über die Stenose hinweg, kombiniert extern-intern abgeleitet werden. Nach erfolgreicher Schienung der Stenose kann die perkutane Drainage verschlossen werden, sodass die Gallenflüssigkeit nur noch nach intern in den Dünndarm abgeleitet wird (11). Schwerwiegende Komplikationen der PTCD sind vor allem Blutungen und Gallefisteln (119). Deshalb wird die PTCD nur noch als Alternative nach erfolgloser ERCP und vor allem bei Patienten mit hilusnahen Gallenwegsobstruktionen durch zentrale Tumoren verwendet (131,132).

Auch kann kombiniert perkutan und endoskopisch vorgegangen werden. Diese Technik wird als Rendezvous-Verfahren bezeichnet.

### **3.7.4 Vergleich der Drainageverfahren**

In experimentellen Studien ist die interne Drainage der externen Drainage in Bezug auf die Reduktion der Endotoxinämie überlegen. Die Persistenz der Endotoxinämie nach externer Drainage zeigt, dass die Wiederherstellung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallenflüssigkeit wichtig ist. Diese Beobachtung hat sicher einen Anteil an der erhöhten Mortalität und der erhöhten Inzidenz von septischen Komplikationen bei der externen Drainage (37). Die endoskopische Technik stellt heute das Standardverfahren aufgrund der geringeren Blutungskomplikationen und der höheren Patientenakzeptanz durch Vermeiden eines

extrakorporalen Kathetersystems dar (120). Die PTCD birgt außerdem die Gefahr der Tumorstreuung entlang des Katheters (14). Das Gesamtüberleben und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sind bei einer perkutanen Drainage signifikant schlechter als bei einer endoskopischen Drainage und ohne Drainage (125). Falls eine PBD unumgänglich ist, sollte daher ein endoskopisch platzierter Stent verwendet werden (119,147).

### **3.7.5 Dauer der Drainage und Art des Stents**

Die Dauer der PBD sollte mindestens 4 bis 6 Wochen betragen, denn es dauert mindestens 3 Wochen bis die Leberfunktion und die Funktion des retikuloendothelialen Systems wiederhergestellt ist (67). Eine längere Therapie erhöht das Risiko einer Stentokklusion oder einer Cholangitis (112). Diese Komplikationen können einen Aufschub des Zeitpunktes der Operation nötig machen (59,133). Eine Stentokklusion tritt in etwa 10 bis 30% der Fälle auf. Ursachen der Stentokklusion sind die mikrobielle Besiedelung, der duodenale Reflux durch den insuffizienten Musculus sphincter oddi und die Oberflächenbeschaffenheit der Stents, die die Bildung eines Biofilms fördert (29). Zur PBD werden routinemäßig Plastikstents verwendet. Gründe hierfür sind die einfache Handhabung und die geringeren Materialkosten (11). Allerdings kommt es bei Plastikstents häufiger zu einer Okklusion. Daher müssen diese häufiger ausgetauscht werden, was einen erneuten Eingriff mit den genannten ERCP-assoziierten Komplikationen zur Folge hat (15). Es liegen bisher nur wenige Daten zum Vergleich von Metallstents mit Plastikstents bei kurativem Therapieansatz vor (24,72). Metallstents haben eine bessere Durchgängigkeit (24) und haben demnach ein geringeres Risiko einer postoperativen Infektion (72). Zudem konnte gezeigt werden, dass kurze selbstexpandierende Metallstents eine nachfolgende Pankreaskopfresektion nicht ausschließen (72,87). Daher könnte der Einsatz von Metallstents aufgrund der genannten Argumente in Zukunft eine sinnvolle Alternative zu Plastikstents darstellen.

### **3.7.6 Indikation zur präoperativen biliären Drainage: Vor- und Nachteile**

Aufgrund der weitreichenden pathophysiologischen Veränderungen bei Patienten mit Verschlussikterus versucht man durch eine PBD die Ableitung der Gallenflüssigkeit wieder zu normalisieren und damit die Folgen des Verschlussikterus zu verhindern. Experimentelle Tierstudien haben gezeigt, dass durch eine biliäre Drainage (BD) die Leberfunktion, der Ernährungszustand und die Immundefunktion verbessert sowie die Endotoxinämie und die Zytokinausschüttung reduziert werden können. Außerdem konnte in den Tierversuchen eine signifikante Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden (19,37,38,106).

Mit der Einführung der verschiedenen Drainageverfahren seit den 1960er Jahren und Etablierung in der klinischen Praxis war die Hoffnung verbunden, das postoperative Outcome zu verbessern. Folglich wurde die PBD zunächst von mehreren Autoren empfohlen (25,43,63,79,88,89,93,116,124). Während experimentelle Studien, wie zuvor beschrieben, einen



positiven Effekt im Hinblick auf die Verwendung der PBD lieferten, kommen klinische Studien zu keinem einheitlichen Ergebnis (54,55,70,77,82,87,98,99,107,118,135): Tatsächlich wird die PBD in der Literatur kontrovers diskutiert und die Ergebnisse sind zum Teil schwer vergleichbar (23,112). Die verschiedenen Studien unterscheiden sich bezüglich der chirurgischen Verfahren, der Drainageverfahren, der Art des Stents, der Tumorart und der Patientenauswahl (80,128). So haben zum Beispiel nur wenige Studien das Problem der PBD ausschließlich bei Patienten mit potenziell resektablen Pankreas- und peripankreatischen Läsionen behandelt und dies macht einen Vergleich der Studien fast unmöglich (57). Außerdem ist allgemein anerkannt, dass das Überleben nach Pankreatoduodenektomie eng mit dem histopathologischen Ursprung und der Tumorbilogie korreliert (145). Ein weiterer Grund der nicht ausreichenden Vergleichbarkeit der Studien sind die Fortschritte der chirurgischen Technik und der intensivmedizinischen Behandlung in den letzten Jahren, die die Ergebnisse beeinflussen können (80,144). Zudem ist die Mehrheit der veröffentlichten Studien zu diesem Thema retrospektiv. Trotz unterschiedlicher Ergebnisse und Vorgehensweisen im Hinblick auf die grundsätzliche Verwendung der PBD kamen dennoch mehrere Autoren zu dem Ergebnis einer erhöhten Rate an bakteriellen Infektionen der Gallenwege (10,31,35,55,74): Die Manipulation im Rahmen der Papillotomie und das endoskopische Einbringen eines Stents führen häufig zu einer Migration von Bakterien in die Gallenwege. Die Bakterien heften sich an die Stents an und bilden einen Biofilm (42,85). Der intraoperativ entnommene mikrobiologische Abstrich war nach PBD häufiger positiv (85,100,110). Van der Gaag et al. nennen diese zuvor genannten Punkte als Ursache der erhöhten Rate postoperativer infektiöser Komplikationen (132). Es gibt nur zwei randomisierte kontrollierte Studien über die endoskopische PBD (70,133): Die Studie von Lai et al. wies keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität und Morbidität zwischen Patienten mit PBD und ohne PBD nach. Die Studie berücksichtigte hierbei Patienten mit proximalem und distalem Verschlussikterus (70). Die Mortalität lag nach primärer Operation bei 30% und nach PBD bei 10%. Van der Gaag et al. zeigten 2010 in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass eine PBD eine erhöhte Komplikationsrate von 47% vs. 37% mit sich bringt. Dabei wurden 196 Patienten mit kurativ operablem Pankreaskarzinom und erhöhtem Bilirubin in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt waren die schweren Komplikationen innerhalb der ersten 120 Tage nach Randomisierung, sekundäre Endpunkte waren Tod und Krankenhausverweildauer. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate schwerer Komplikationen innerhalb der ersten 120 Tage in der Gruppe mit PBD im Vergleich zur Gruppe ohne PBD (74% vs. 39%) (relatives Risiko 0,54, 95%-Konfidenzintervall 0,41–0,71;  $p < 0,001$ ). Komplikationen der ERCP wie Pankreatitis, Perforation, Blutung, Stentokklusion oder Cholangitis traten bei 46% der Patienten in der Gruppe mit PBD auf. Postoperative Komplikationen wie Pankreasfistel, verzögerte Magenentleerung, Anastomoseninsuffizienz und Blutung traten bei 47% der Patienten mit PBD und 37% der Patienten ohne PBD auf (relatives Risiko 0,79, 95%-Konfidenzintervall 0,57–1,11). Außerdem reduzierte die PBD die Anzahl der

Patienten, die im Verlauf noch einer Operation zugeführt werden konnten (56% vs. 67%) ( $p=0,11$ ). Zudem gelang es nur bei etwa 75% der Patienten den Stent im ersten Versuch zu platzieren. Im zweiten Versuch gelang eine adäquate Stenteinlage in 94% der Fälle. Bezüglich der Mortalität und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede (133). Wie die oben genannten Studien belegen, ist die PBD durchaus risikobehaftet. Die klinischen Erkenntnisse werden dabei durch ökonomische Faktoren unterstützt. Eine modellbasierte Nutzen-Kosten-Analyse des University College of London berechnete 2014 eine Kostenersparnis von 2500 Pfund (3623 Dollar) pro Patient innerhalb von sechs Monaten durch den Verzicht auf eine routinemäßige PBD. Die Wahrscheinlichkeit einer Kosteneffektivität einer PBD liegt hingegen bei  $<10\%$  (84).

### 3.7.7 Aktuelle Leitlinien

In der aktuellen S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom von 2013 wurde festgelegt, dass ein Stent platziert werden sollte, wenn eine Cholangitis vorliegt (4,69). Ein weiterer Grund zur PBD besteht, wenn die Operation nicht sofort durchgeführt werden kann (147). Gründe hierfür können eine neoadjuvante Radiochemotherapie, logistische Engpässe oder eine Verlegung des Patienten in ein spezialisiertes Zentrum sein (28). Außerdem wird eine PBD als sinnvoll erachtet, wenn weitere präoperative Untersuchungen oder eine diagnostische Laparoskopie notwendig sind, die zu einer längeren Wartezeit bis zur definitiven Tumorresektion führen (76,132). Tabelle 2 fasst die Indikationen für eine PBD gemäß Bonin et al. nochmals zusammen:

Bedingung	Empfehlung
Cholangitis	Formale Indikation
Selektiv	Potenziell vorteilhaft für Patienten mit schwerem Ikterus (Bilirubin über 10 mg/dl) und erwarteter Verzögerung der Operation (präoperatives Staging und klinische Evaluierung, Korrektur von zugrunde liegenden komorbiden Erkrankungen und Notwendigkeit einer neoadjuvanten Therapie)

Tabelle 2: Indikationen zur PBD beim Pankreaskarzinom, modifiziert nach Bonin et al. (11)

Außerdem stellt die BD eine Therapie in palliativen Situationen dar, vor allem bei Patienten mit relativ kurzer Überlebenszeit (3-6 Monate). Die häufigsten Symptome bei Patienten mit nicht resektablen Tumoren sind der Verschlussikterus und die Duodenalstenose. Daher sollten die Symptome zur Erhaltung der Lebensqualität effizient therapiert werden, wobei der Einsatz einer BD von Vorteil ist (39). Es sollte hierbei die Verwendung von Metallstents den Plastikstents vorgezogen werden (86). Vorteil der Metallstents gegenüber den Plastikstents ist die geringere Okklusionsrate (22). Ob die Metallstents polyurethanbeschichtet oder nicht beschichtet sind, spielt hingegen keine Rolle (47).

### 3.8 Resektabilität

Grundvoraussetzung für alle größeren viszeralchirurgischen Eingriffe ist die allgemeine Operabilität. Komorbiditäten wie kardiale und pulmonale Begleiterkrankungen können Kriterien sein bei einem Patienten auf den Eingriff zu verzichten. Das numerische Alter an sich spielt jedoch keine Rolle (4).

Sobald Fernmetastasen oder eine ausgedehnte Infiltration der großen Arterien, Aorta, Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior, vorliegen, gilt das Tumorleiden als chirurgisch inkurabel. In diesem Fall kann intraoperativ, je nach führender Symptomatik, eine biliodigestive Anastomose und/oder eine Gastroenterostomie in palliativer Intention angelegt werden (siehe Abschnitt 3.11 palliative Operationen).

Nach den NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Guidelines (12) und der S3-Leitlinie (4) gelten Pankreastumore als grenzwertig resektabel, wenn sie unter anderem folgende Kriterien erfüllen:

- keine Fernmetastasen
- Infiltration der V. mesenterica superior bzw. der V. portae, entsprechend einem direkten Kontakt des Tumors mit oder ohne Stenosierung des Gefäßlumens in der Bildgebung
- Encasement der V. mesenterica superior bzw. der V. portae ohne gleichzeitiges Encasement der nahegelegenen Arterien
- kurzstreckiger venöser Gefäßverschluss durch einen Tumorthrombus oder ein Encasement des Tumors, aber mit geeigneten Gefäßen proximal und distal des Gefäßverschlusses, die eine sichere Resektion und Rekonstruktion erlauben
- Encasement der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit entweder kurzstreckigem Encasement oder direktem Kontakt zur A. hepatica, aber ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus
- Ummauerung der A. mesenterica superior bis maximal 180° der Gefäßzirkumferenz

(zitiert aus: „AWMF (2013) S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Version 1.0, Tabelle 12, S. 69“ (4))

In diesen Situationen können Patienten in einem kurativen Therapieansatz erweiterten Resektionen zugeführt werden.

### 3.9 Operationsverfahren

Die Pankreaslinksresektion ist indiziert bei Tumoren des Pankreaskorpus oder des Pankreasschwanzes. Die onkologische Resektion beinhaltet standardmäßig die Splenektomie. Es werden die Lymphknotengruppen um den Truncus coeliacus, im Milzhilus, entlang der A. splenica und entlang der Untergrenze von Pankreaskorpus und Pankreasschwanz reseziert (97). Große, zentral gelegene Tumoren können eine totale Pankreatektomie erfordern. Nachteil ist hierbei der Verlust der exokrinen und endokrinen Funktion.

Das Pankreaskopfkarzinom und das periampulläre Karzinom werden mit einer partiellen Pankreatoduodenektomie (klassische Whipple-Operation) oder mit einer pyloruserhaltenden partiellen Pankreatoduodenektomie (PPPD) therapiert. Die erste zweizeitige, erfolgreiche partielle Pankreatoduodenektomie gelang Walter Kausch im Sommer 1909. 1914 gelang Hirschel die erste einzeitige Operation. Allen Oldfather Whipple führte 1934/35 erstmals seine Operationstechnik an drei Patienten mit bösartigen periampullären Tumoren durch. Durch die Veröffentlichung seiner Arbeit konnte er die nach ihm benannte Operation als Standardverfahren etablieren. Es werden en bloc der Pankreaskopf, das Duodenum, der Ductus choledochus, die Gallenblase sowie der distale Magen entfernt (58,141). Die erste PPPD wurde 1942 vom Engländer Watson durchgeführt. Dieses Operationsverfahren fand jedoch zunächst keine Beachtung und es dauerte bis in das Jahr 1978 als durch die Veröffentlichung von Traverso und Longmire dieses Verfahren allgemein anerkannt wurde (123,137). Bei diesem Eingriff erfolgt eine en-bloc-Resektion von Pankreaskopf, Gallenblase, Ductus choledochus und Duodenum, wobei letztgenanntes circa 2 cm distal des Pylorus abgesetzt wird. Hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Langzeitüberleben sind die partielle Pankreatoduodenektomie und die PPPD als gleichwertig zu betrachten (26). Entscheidender Vorteil der PPPD ist die kürzere Operationszeit (114) und der geringere intraoperative Blutverlust durch das Einsparen einer weiteren Anastomose (26,36). Daher gilt die PPPD heute als Standardverfahren, während die partielle Pankreatoduodenektomie Tumoren mit direkter Infiltration des Pylorus und des distalen Magens vorbehalten ist. Außerdem wird der PPPD durch den Erhalt der physiologischen Nahrungspassage eine verbesserte postoperative Lebensqualität zugesprochen (36).

Im Allgemeinen gliedert sich die onkologische Pankreaskopfresektion in drei Abschnitte: die Explorations-, Resektions- und Rekonstruktionsphase (36). Die im Folgenden beschriebenen Operationsschritte beschreiben die Durchführung einer PPPD. Je nach Operateur können sich diese Operationsschritte jedoch unterscheiden. Der chirurgische Zugang zum Abdomen kann über eine quere, bogenförmige oder eine mediane Laparotomie geschehen. Zunächst wird das Retraktionssystem zum Offenhalten der Bauchhöhle während der Operation eingesetzt. Danach erfolgt die Exploration des Abdomens zur Klärung der Tumorresektabilität: Eine Peritonealkarzinose oder eine Lebermetastasierung müssen ausgeschlossen werden. Der Zugang zum Pankreas gelingt über die Bursa omentalis durch Spaltung des Lig. gastrocolicum. Der

erste Präparationsschritt ist die Durchführung des Kocher'schen Manövers zur Mobilisation des Duodenums und des Pankreaskopfes aus der retroperitonealen Lage. Sodann erfolgt die Darstellung der V. cava inferior sowie der Aorta über das Treitz'sche Ligament hinaus. Danach werden die V. portae und die V. mesenterica superior infrapankreatisch dargestellt. Im Anschluss erfolgt die Präparation des Lig. hepatoduodenale zur Darstellung von Ductus choledochus, Ductus cysticus und A. cystica. Nach Absetzen der zur Gallenblase führenden Strukturen erfolgt die Cholezystektomie. Nach Darstellung der benachbarten rechten Leberarterie erfolgt die Präparation der A. hepatica propria und der A. hepatica communis sowie der abgehenden A. gastroduodenalis. Zudem erfolgt die Darstellung der suprapankreatischen V. portae und im Anschluss die Lymphadenektomie im Bereich der genannten Gefäße. Bei gegebener Resektabilität werden nachfolgend die A. gastrica dextra, die A. gastroepiploica dextra, die A. gastroduodenalis sowie das postpylorische Duodenum durchtrennt. Danach erfolgt das Absetzen des Ductus hepaticus communis oberhalb der Einmündung des Ductus cysticus. Im nächsten Operationsschritt wird das Duodenum distal des Treitz'schen Bandes abgesetzt. Nach Unterfahren des Pankreas auf der portalvenösen Achse kann das Pankreas durchtrennt und reseziert werden. Die Tumorfreiheit des Absetzungsrandes des Gallengangs sowie des Pankreas und gegebenenfalls des Duodenums werden standardisiert im Schnellschnitt untersucht (31,114). Zur standardisierten Lymphadenektomie gehören die peripankreatischen Lymphknoten (N1-Kompartiment) sowie die Sammellymphknoten (N2-Kompartiment) im Lig. hepatoduodenale entlang der A. hepatica communis, der V. portae, der V. mesenterica superior, des rechten Teil des Truncus coeliacus und der rechtsseitigen Zirkumferenz der A. mesenterica superior (4,31,53,114). Anschließend erfolgt die Rekonstruktionsphase: Die Pankreas-Dünndarm-Anastomose stellt weltweit die häufigste Rekonstruktionstechnik des Restpankreas dar und erfolgt meist als End-zu-Seit-Anastomose (36,136). Das Jejunum kann orthotop, antekolisch oder transmesokolisch bzw. retrokolisch zum Pankreas und Gallengang geführt werden. Die Anastomose zwischen Pankreas und Jejunum kann als Invaginations-Pankreatojejunostomie und Duct-to-Mukosa-Pankreatikojejunostomie angelegt werden: Bei der Invaginations-Pankreatojejunostomie wird das Pankreas End-zu-End oder End-zu-Seit mit der Mukosa des Jejunums verbunden. Eine Variante davon ist die Teleskoptechnik, bei der die Pankreaskapsel von der Serosa des Jejunums abgedeckt wird. Bei der End-zu-Seit-Duct-to-Mukosa-Pankreatikojejunostomie nach Warren und Catell wird die Mukosa des Jejunums direkt mit dem Pankreasgang anastomosiert.

Bei der Pankreatogastrostomie erfolgt die Anastomose zwischen Restpankreas und der dorsalen Wand des Magens. Als Arbeitskanal wird eine anteriore Gastrotomie verwendet (139). Es erfolgt meist eine End-zu-Seit-Anastomose. Die Naht erfolgt entweder als Tabaksbeutelnaht oder als Matratzennaht. Vorteile der Pankreatogastrostomie sind die enge anatomische Beziehung zwischen Magen und Restpankreas, die gute Magendurchblutung und die Möglichkeit der endoskopischen Nachkontrolle der Anastomose (17).

Bei der Hepatikojejunostomie erfolgt nach Positionierung des endständig abgesetzten proximalen Jejunums im rechten Oberbauch die Anastomose als End-zu-Seit-biliodigestive Anastomose mit dem Ductus hepaticus communis (36).

Die Duodenojejunostomie kann entweder als End-zu-End (Imanaga-Technik) oder als End-zu-Seit-Anastomose (Traverso-Longmire-Technik) durchgeführt werden (36).

Bei der chronischen Pankreatitis ohne Anhalt für ein Malignom werden drainierende Verfahren wie die laterale Pankreatikojejunostomie nach Partington-Rochelle oder eine Kombination aus drainierenden und resezierenden Verfahren, wie die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger oder Frey, angewendet (8,34,96).

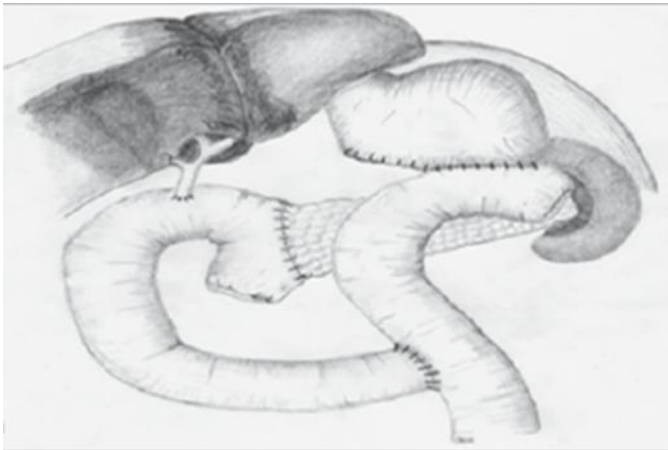


Abbildung 3: Partielle Pankreatoduodenektomie; Abbildung aus: „Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion. Der Chirurg 79:1110“ (36)

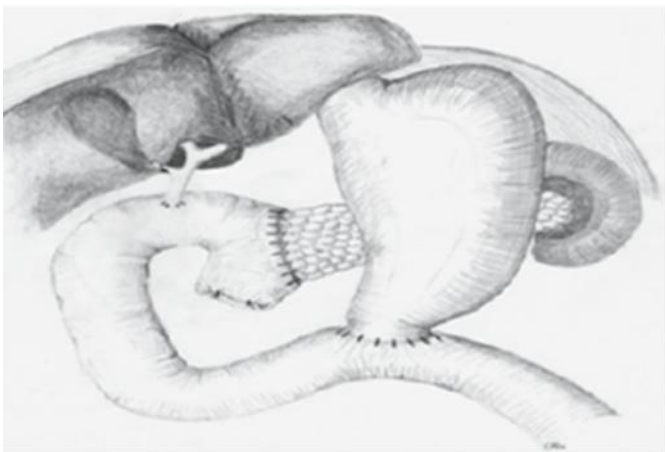


Abbildung 4: PPPD mit Anlage einer Duodenojejunostomie, Hepatikojejunostomie und Pankreatojejunostomie; Abbildung aus: „Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion. Der Chirurg 79:1110“ (36)

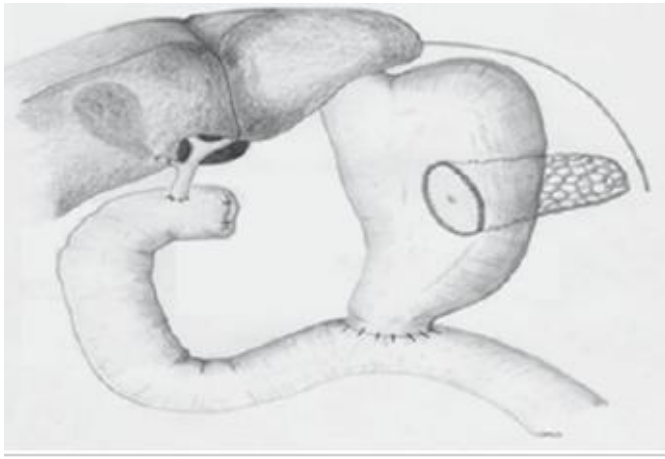


Abbildung 5: PPPD mit Anlage einer Duodenojejunostomie, Hepatikojejunostomie und Pankreatogastrostomie; Abbildung aus: „Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion. Der Chirurg 79:1110“ (36)

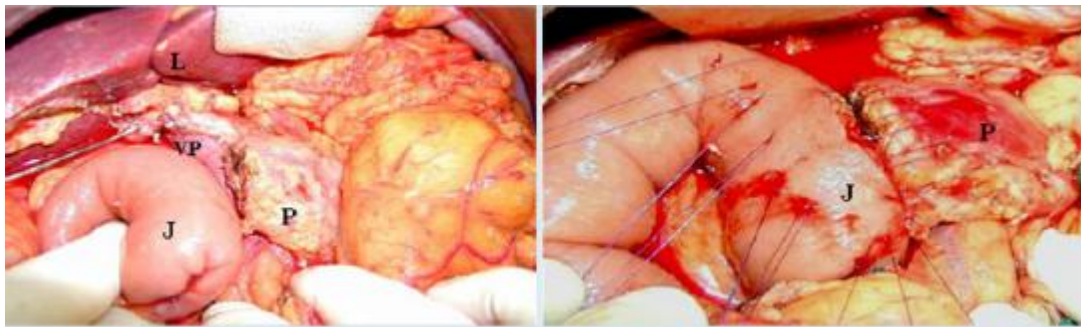


Abbildung 6: Intraoperativer Situs bei Rekonstruktion mittels Pankreatojejunostomie (P=Pankreas, J=Jejunum, Mhw=Magenhinterwand, Mvw=Magenvorderwand, VL=Vena lienalis, VP=Vena portae, VMS=Vena mesenterica superior, VCI=Vena cava inferior, L=Leber); Abbildung aus: „Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion. Der Chirurg 79:1112“ (36)

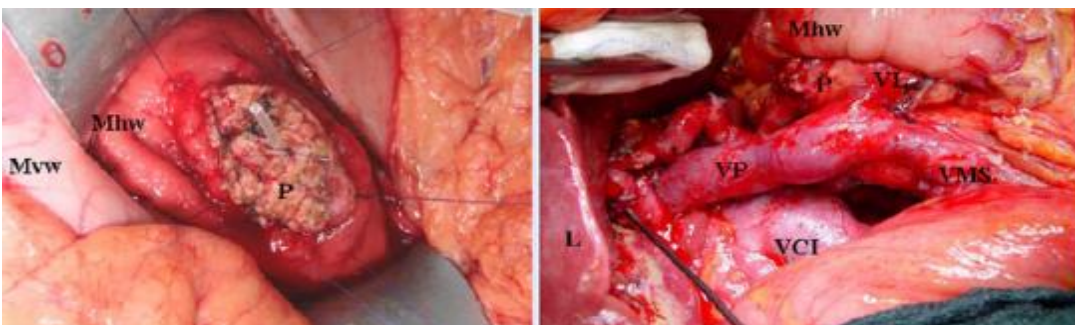


Abbildung 7: Intraoperativer Situs bei Rekonstruktion mittels Pankreatogastrostomie (P=Pankreas, J=Jejunum, Mhw=Magenhinterwand, Mvw=Magenvorderwand, VL=Vena lienalis, VP=Vena portae, VMS=Vena mesenterica superior, VCI=Vena cava inferior, L=Leber); Abbildung aus: „Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion. Der Chirurg 79:1112“ (36)

### **3.10 Erweiterte Resektionsstrategien**

Eine Infiltration der V. portae oder der V. mesenterica superior wird heute nicht als Kontraindikation für eine Tumoresektion angesehen (36). Die venöse Resektion ist nicht mit einer erhöhten R1-Resektionsrate verbunden und zeigt eine mit den Standardresektionen vergleichbare perioperative Morbidität und Langzeitprognose. Zudem bestätigt sich histopathologisch nur in der Minderheit der Fälle tatsächlich eine Tumordinfiltration in die Venen (103). Dagegen sollten arterielle Resektionen des Truncus coeliacus, der A. hepatica communis oder der A. mesenterica superior nur als Einzelfallentscheidung durchgeführt werden (102). Eine erweiterte Lymphadenektomie (D3-Kompartiment) sollte nicht durchgeführt werden. Sie erhöht die perioperative Morbidität. Dies konnte zum Beispiel in der Metaanalyse von Michalski et al. gezeigt werden (53,83).

### **3.11 Palliative Operationen**

Zu den palliativen Eingriffen zählt die Anlage einer biliodigestiven Anastomose mittels einer End-zu-Seit-Hepaticojejunostomie oder die Anlage einer Gastroenterostomie bei einer Duodenalstenose.

### **3.12 Adjuvante Therapie**

Eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU-Folinsäure oder Gemcitabine sollte bei allen Patienten nach R0-Resektion im UICC-Stadium I-III durchgeführt werden (91). Die Chemotherapie sollte innerhalb von 6 Wochen nach Operation begonnen werden und 6 Monate dauern (90,91,94,121,126,146).

Kontraindikationen einer adjuvanten Chemotherapie sind:

- Allgemeinzustand schlechter als ECOG 2
- unkontrollierte Infektion
- Leberzirrhose Child B und C
- schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- präterminale und terminale Niereninsuffizienz
- eingeschränkte Knochenmarksfunktion
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen
- bei Gemcitabintherapie: bekannte klinisch relevante Einschränkung der Diffusionskapazität

(zitiert aus: „AWMF (2013) S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Version 1.0, Tabelle 13, S. 83“ (4))



### 3.13 Komplikationen nach Pankreasresektionen

Zu den eingriffsspezifischen Komplikationen nach Pankreaskopfresektion zählen die verzögerte Magenentleerung sowie die Pankreas- und Gallefistel. Die im Folgenden ausgeführten Definitionen sollen auch für die hier vorgelegte Arbeit gelten:

#### 3.13.1 Magenentleerungsstörung/delayed gastric emptying (DGE)

Die Magenentleerungsstörung wird definiert als die Unmöglichkeit der Nahrungsaufnahme, die länger als eine Woche nach der Operation anhält. Sie wird nach der International Study Group of Pancreatic Surgery in drei Schweregrade eingeteilt, wie in Tabelle 3 ausgeführt. Als Hinweise auf eine Magenentleerungsstörung dienen klinische Parameter wie Erbrechen und Völlegefühl, die Notwendigkeit einer Magensonde, der verzögerte Kostaufbau und die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie. Zur medikamentösen Therapie der Magenatonie stehen Motilinagonisten wie Erythromycin oder Prokinetika wie Metoclopramid zur Verfügung. Rein symptomatisch werden bei Übelkeit und Erbrechen Serotoninrezeptor-Antagonisten wie Ondansetron oder Antihistaminika wie Dimenhydrinat eingesetzt. Zudem wird bei anhaltendem Rückstau die Magensonde in situ belassen beziehungsweise bei produktivem Erbrechen eine neue Sonde eingelegt, wenn diese bereits entfernt wurde (140). Die Ursachen der Magenentleerungsstörung sind vielfältig und nicht eindeutig geklärt (129). Eine Theorie ist zum Beispiel das Auftreten eines postoperativen Pylorospasmus (33).

Schweregrad	Magensonde	kein Essen möglich	Erbrechen/ Magendilatation	Prokinetika
A	4-7 Tage oder neu ab 3.Tag	7.Tag	+/-	+/-
B	8-14 Tage oder neu ab 7.Tag	14.Tag	+	+
C	> 14 Tage oder neu ab 14.Tag	21.Tag	+	+

Tabelle 3: Schweregrade der postoperativen Magenentleerungsstörung; Tabelle aus: „Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (2010) Praxis der Viszeralchirurgie, Onkologische Chirurgie. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 583“ (114,140)

#### 3.13.2 Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Bassi et al. definierten die Pankreasfistel „als die Förderung der Drainageflüssigkeit in einer messbaren Volumeneinheit am dritten postoperativen Tag oder später mit einer Amylasekonzentration, welche höher ist als das Dreifache der oberen, normalen Serumamylaseaktivität“ (zitiert nach 7). 2005 publizierte die International Study Group of

Pancreatic Surgery eine Konsensusdefinition dazu. Die Pankreasfistel wird seitdem in drei Schweregrade eingeteilt. Patienten mit einer Pankreasfistel Grad A, einer sogenannten transienten Pankreasfistel, benötigen keine spezifische Therapie. Der postoperative Verlauf weicht nicht oder kaum vom Gewöhnlichen ab. Eine Pankreasfistel Grad B erfordert eine besondere Behandlung oder Anpassung des postoperativen Verlaufs: Meist muss die Drainage in situ belassen werden. Im CT kann eine Flüssigkeitsansammlung auffällig sein. Eine Antibiose ist häufig erforderlich. Es kommt ebenfalls oft zu einem verlängerten stationären Aufenthalt oder zu einer Wiederaufnahme nach Entlassung. Die Pankreasfistel Grad C ist gekennzeichnet durch die Notwendigkeit einer chirurgischen oder radiologisch- interventionellen Maßnahme: Dies kann die CT- gesteuerte Einlage einer perkutanen Spüldrainage in einen großen, peripankreatischen Verhalt beinhalten oder eine radiologisch- interventionelle Therapie einer Arrosionsblutung. Eine Reoperation mit dem Versuch der Reparatur oder Neuanlage der Anastomose oder die Nekrosektomie und Restpankreatektomie kann als ultima ratio nötig sein. Aufgrund der häufig vorliegenden klinischen Instabilität der Patienten mit einer Pankreasfistel Grad C kann eine rasche intensivmedizinische Überwachung nötig sein (9, 101).

<b>Schweregrad</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Spezifische Therapie (parenterale, enterale Ernährung, Antibiose, Somatostatin oder Analogon, interventionelle Drainage)	Nein	Ja/Nein	Ja
CT (wenn durchgeführt)	Negativ	Negativ/Positiv	Positiv
Persistierende Drainage (>3 Wochen) mit oder ohne Drainage intraabdominell	Nein	Meistens Ja	Ja
Reoperation	Nein	Nein	Ja
POPF-Letalität	Nein	Nein	Ggf. Ja
Infektion	Nein	Ja	Ja
Sepsis	Nein	Nein	Ja
Wiederaufnahme	Nein	Nein/Ja	Ja/Nein

Tabelle 4: Schweregrade der postoperativen Pankreasfistel; Tabelle aus: „Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (2010) Praxis der Viszeralchirurgie, Onkologische Chirurgie. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 582“ (7,114)

Eine Pankreasfistel tritt meist am 3. bis 7. postoperativem Tag auf (61) und die Rate nimmt mit geringerer Fibrosierung des Organs und geringerem Durchmesser des Pankreasgangs zu (101).

### 3.13.3 Gallefistel

Eine Gallefistel liegt vor, wenn die Bilirubinkonzentration in einer Drainage dreifach oberhalb der Serumkonzentration liegt oder wenn eine radiologische oder chirurgische Intervention aufgrund einer Ansammlung von Gallenflüssigkeit oder einer biliären Peritonitis notwendig wird (65).

Weitere wichtige Komplikationen der Pankreaschirurgie sind Blutungen, intraabdominelle Infektionen, Wundheilungsstörungen mit oder ohne Faziendehiszenz, Pfortaderthrombosen und pulmonale Komplikationen. Eine Übersicht über die Inzidenz derartiger Komplikationen liefert die Studie von van der Gaag et al., die in randomisiert-kontrolliertem Studienansatz die Art und Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei Patienten nach Pankreaskopfresektion mit und ohne präoperative biliäre Drainage untersucht haben (133).

<b>Komplikation</b>	<b>Ohne PBD</b>	<b>Mit PBD</b>
Pankreasfistel	12%	8%
Blutung	4%	2%
Verzögerte Magenentleerung	10%	18%
Gallefistel	3%	1%
Anastomoseninsuffizienz	2%	4%
Intraabdomineller Abszess	3%	2%
Wundinfektion	7%	13%
Pfortaderthrombose	1%	0%
Pneumonie	5%	9%
Cholangitis	3%	3%
Myokardinfarkt	0%	4%
Relaparotomie	14%	12%

Tabelle 5: Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen in der Studie von van der Gaag et al. zur präoperativen biliären Drainage beim Pankreaskopfkarzinom (133)

### **3.14 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert und die Auswirkungen der PBD in einer retrospektiven Analyse bei Patienten mit onkologischer Pankreaskopfresektion aufgrund eines duktales Adenokarzinoms am Universitätsklinikum des Saarlandes zu bewerten. Im Rahmen dieser Dissertation sollen folgende Fragen überprüft werden:

Allgemeine Charakteristika:

Unterscheiden sich die beiden Gruppen mit PBD und ohne PBD hinsichtlich Alter, Geschlecht und der ASA- Klassifikation?

Präoperative Charakteristika:

Wie unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich Erstsymptomen, Laborparametern, Begleiterkrankungen oder präoperativen Risikofaktoren?

Stenttherapie:

Wie groß war die Zeitspanne von der initialen Gallengangsdekompression bis zur Operation? Fanden Stentwechsel statt?

Operative Charakteristika:

Welches Operationsverfahren wurde wie häufig durchgeführt? Wie unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich perioperativer Parameter?

Postoperative Charakteristika:

Ist die PBD mit einer erhöhten Rate postoperativer Komplikationen assoziiert? Wenn ja, mit welchen? Hat die PBD Einfluss auf die postoperative Mortalität und das Langzeitüberleben?

## **4. Material und Methodik**

### **4.1 Studienform und Patientenkollektiv**

Alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.09.2002 bis zum 01.02.2015 in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes einer Operation am Pankreas unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert und ihre Daten in einer eigens dafür konfigurierten Access-Tabelle, der Pankreasdatenbank, zusammengetragen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden nur solche Patienten analysiert, die im Beobachtungszeitraum eine Pankreaskopfresektion aufgrund eines duktales Adenokarzinoms und präoperativ keine oder eine interne Gallengangsdrainage durch endoskopische Einlage eines Gallengangsstents erhalten hatten.

### **4.2 Datenerhebung und Datenerfassung**

Zu Beginn der Auswertung wurden alle Patienten ermittelt, bei denen zwischen September 2002 und Januar 2015 am Universitätsklinikum des Saarlandes eine Operation am Pankreas durchgeführt wurde. Anschließend wurden mit Hilfe des in der Klinik angewendeten SAP-Systems alle relevanten Daten zusammengetragen: Als Quelle dienten dabei Anamnesebögen, Arztbriefe, OP-Berichte, radiologische Befunde, Berichte der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Befunde des Pathologischen Institutes und Laborbefunde. Fehlende oder unvollständige Informationen wurden mit den Patientenakten des Ärztlichen Zentralarchivs der Universitätsklinik des Saarlandes abgeglichen bzw. ergänzt. Informationen zum poststationären Verlauf oder dem aktuellen Patientenstatus wurden durch persönliche Telefongespräche mit den Patienten, ihren Angehörigen, ihrem Hausarzt oder über das Einwohnermeldeamt ermittelt. Die erfassten Daten wurden dann in die eigens angefertigte Access-Tabelle, die Pankreasdatenbank, eingefügt. Zu jedem Patienten wurden persönliche Daten, die präoperative Diagnostik, die bereits bestehenden Erkrankungen und die durchgeführten Voroperationen erfasst. Weiterhin wurden Daten über die Operation gesammelt. Neben den Daten zur Histologie wurde der postoperative Verlauf dokumentiert. Zuletzt wurde der aktuelle Patientenstatus ermittelt.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die gesammelten Daten. Screenshots der 7 Access-Masken, in die die erhobenen Patientendaten eingetragen wurden, sind dem Anhang der Dissertation zu entnehmen.

<b>Access-Maske</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Einzelne Informationen</b>
1-Stammdaten/ Diagnostik	Kontaktdaten und geographische Daten	Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Patientennummer, Hausarzt
1-Stammdaten/ Diagnostik	Präoperative Patienten- informationen	OP-Indikation, Erstsymptomatik, Dauer der Erstsymptomatik, Gewichtsverlust, Größe, Gewicht, ASA-Score
1-Stammdaten/ Diagnostik	Präoperative Diagnostik	CEA, CA 19-9, CRP, Bilirubin gesamt, Leukozytenzahl, Lipase  Sonographie, ÖGD, ERCP, MRT, CT, Endosonographie, MRCP, Biopsie, Echo, Lungenfunktionsuntersuchung, andere Diagnostik  Tumorlokalisierung, maximaler Tumordurchmesser, TNM-Klassifikation, Histologie, Infiltration Pfortader oder viszeraler Arterien,  Präoperative Galleableitung: Beginn, Anzahl Stentwechsel
2-Anamnese/ Risikofaktoren	Präoperative Patienten- informationen	Risikofaktoren: KHK, Arrhythmie, Hypertonus, Herzinsuffizienz NYHA, Apoplex, pulmonale Raumforderung, Nikotin, Alkohol, Hepatitis, Leberzirrhose Child- Stadium, Chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Dialysepflicht, Immunsuppression oder Cortison als Dauermedikation, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer präoperativ pausiert, andere Risikofaktoren  Andere Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte: Welche?, Datum der Erstdiagnose der Erkrankung, Radiatio und/oder Chemotherapie  Abdominelle Voroperationen  Neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms: Radiatio präoperativ (Dosis, Zeitraum) Chemo präoperativ (Schema, Zeitraum)
3-OP	Operation und	Durchgeführte Operation, Zugang zum Abdomen,

	perioperatives Management	<p>Ausmaß der Lymphadenektomie, Grund für Beendigung der Operation als Exploration, Art der Pankreasanastomose</p> <p>Rekonstruktion (orthotop, transmesokolisch, antekolisch, in Serie, Y Roux, Braunsche Fußpunktanastomose)</p> <p>Beschaffenheit Pankreas, Gangdurchmesser</p> <p>Intraoperativ eingebrachte Drainagen (T-, Endlos-, Röder-Drainage)</p> <p>Antibiose, PDK/PDA</p> <p>OP-Dauer, Blutverlust nach Operateur, Blutverlust nach Anästhesieprotokoll</p> <p>Anzahl intraoperativ transfundierter EKs, FFPs und TKs</p> <p>Lokalisation Tachosil oder andere Hämostyptika</p> <p>Metastasierung (Leber, Peritoneum)</p> <p>OP-Erweiterungen (Pyloroplastik, Splenektomie, Kolonteilresektion, Lebereingriff, Magenteilresektion, multiviszerales Resektion, Eingriffe an Pfortader, V. mesenterica, Arterien, Art der Gefäßrekonstruktion (Naht, Patch, Prothese)</p> <p>Intraoperative Komplikationen</p>
4-Histologie	Pathologische Befundung	Histologischer Befund, Tumorart, TNM-Klassifikation, Grading
5-post-OP 1	Postoperativer stationärer Verlauf	<p>Postoperative Liegedauer, Intensivliegedauer, Dauer wiederholter Intensivaufenthalt</p> <p>Beatmungszeit, Datum Re-Intubation, Dialysetage</p> <p>postoperative Durchleuchtungsuntersuchung: Datum, Befund</p> <p>Datum Kostaufbau</p> <p>Magensonde: Datum der Entfernung, erneute Magensonde, Liegezeit</p> <p>Sandostatin: Indikation, Dosierung, Dauer</p> <p>Drainage: Datum der Entfernung, Darstellung T-, Endlos-Drainage und Befund</p> <p>Entlassstatus, Todesursache wenn während Aufenthaltes verstorben</p>
6-post OP 2	Postoperative	Anastomosensuffizienz (Art:

	Komplikationen	<p>Pankreat(ik)ojejunostomie,  Pankreatogastrostomie, Hepatikojejunostomie,  Gastrojejunostomie, Duodenojejunostomie, Therapie:  konservativ, OP</p> <p>Fistel, Art (Pankreas, Galle), Datum, Grad POPF  (A,B,C), Therapie, Therapiedauer</p> <p>Blutung postoperativ: Datum, Lokalisation</p> <p>Delayed gastric emptying</p> <p>Pfortaderthrombose: Datum</p> <p>Fasziendehiszenz, Wundheilungsstörung, Vacuseal-  Therapie</p> <p>Pulmonale Komplikationen, punktionswürdiger  Pleuraerguss: einseitig, zweiseitig, kardiale  Komplikationen, Sepsis mit Fokus, andere  Komplikationen</p>
7- Nach- beobachtung	Poststationärer Verlauf	<p>Nachuntersuchungen: Zeitraum nach OP, Größe,  Gewicht, BMI, Karnofskyindex, Datum, CEA, CA19-9,  Sono, ÖGD, Endosono, ERCP, CT, MRT, PET, andere  Diagnostik</p> <p>Befund: Metastasen, Lokalrezidiv, anderer Tumor,  weitere Therapiemaßnahmen, disease free interval</p> <p>Postoperative Chemotherapie: Substanz/Protokoll,  Anzahl Zyklen, Zeitraum, Ursache von vorzeitigem  Abbruch</p> <p>postoperative Radiotherapie: Gesamtdosis, Anzahl  Bestrahlungen, Zeitraum der Bestrahlung</p> <p>Follow-up/ aktuelle Situation: verstorben, lebend,  Lokalrezidiv, Metastase, Rezidivfreiheit, unbekannter  Status</p> <p>Follow-up-Datum, Sterbedatum, Todesursache</p>

Tabelle 6: Erfasste Daten in der Pankreasdatenbank



### **4.3 Statistik**

Die Erfassung der Messwerte erfolgte in der Access-Datenbank, die statistische Aufarbeitung mit SPSS (SPSS 22.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Abhängig vom Datenniveau wurden für die statistische Auswertung absolute und relative Häufigkeiten (%) bzw. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median (Minimum-Maximum) berechnet und angegeben. Der t-Test wurde für quantitative, normal verteilte Merkmale verwendet. Der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher wurden bei qualitativen Merkmalen verwendet. Bei nicht normalverteilten Daten wurde zum Vergleich der beiden Gruppen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Überlebensanalyse wurde nach dem Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Die Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Analysen mit  $p < 0,05$  festgelegt.

## 5. Ergebnisse

Wie einleitend beschrieben, wird die Einlage eines Gallengangsstents präoperativ bei schwerer Cholangitis oder anderen Umständen empfohlen, welche eine zeitnahe Operation nicht erlauben. Dennoch gibt es Hinweise, dass die präoperative Stenteinlage mit einem höheren Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen und septische Komplikationen verbunden ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Auswirkungen der präoperativen Stentversorgung an einem großen Kollektiv eigener Patienten in Bezug auf peri- und postoperative Parameter, wie zum Beispiel die postoperative Komplikationsrate, die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie auf das Langzeitüberleben zu untersuchen.

Im Zeitraum September 2002 bis Januar 2015 wurden insgesamt 292 Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes onkologisch Pankreaskopf-reseziert: Sieben Patienten, die präoperativ eine perkutane Gallengangsdrainage erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die übrigen in die Analyse eingeschlossenen 285 Patienten verteilten sich auf beide Gruppen, jene mit und jene ohne präoperativen Stent, wie folgt: 151 Patienten erhielten einen präoperativen Gallengangsstent (PBD) (52,98%) und 134 Patienten (47,02%) wurden präoperativ nicht gestentet.

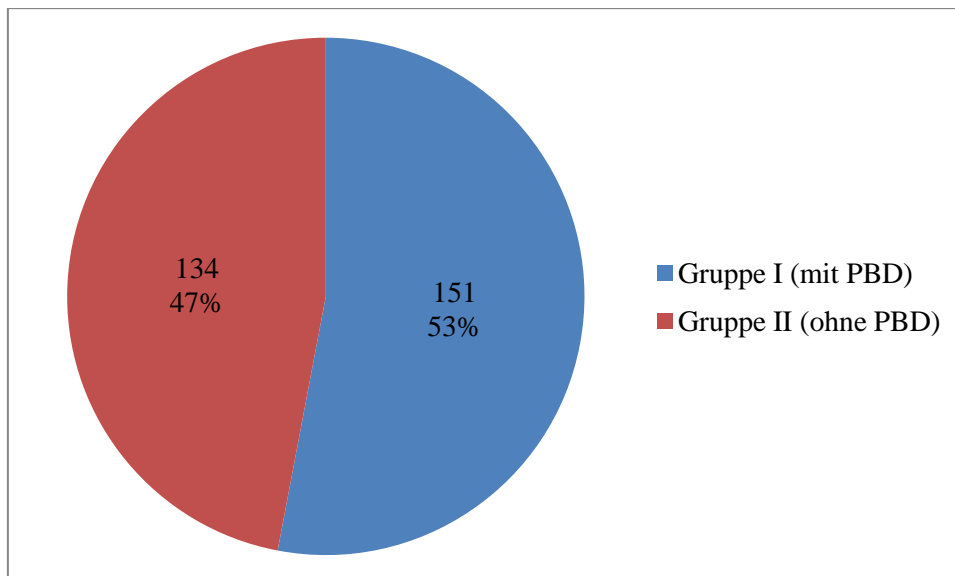


Abbildung 8: Anzahl der Patienten in absoluten und relativen Zahlen in beiden Gruppen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

Zunächst wurden beide Patientengruppen, jene mit und jene ohne präoperative Galleableitung, unter Berücksichtigung allgemeiner Charakteristika wie Alter und Geschlecht, aktueller Tumoranamnese, aber auch im Hinblick auf Koinzidenz vorbestehender Erkrankungen, kardiopulmonaler Risikofaktoren oder Begleitmedikation einander gegenübergestellt:

## 5.1 Gruppenübereinstimmung

Das mittlere Alter aller Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei  $68,32 \pm 9,07$  Jahren und unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen: Das durchschnittliche Alter der Patienten mit PBD lag zum Zeitpunkt der Operation bei  $67,48 \pm 9,32$  Jahren, im Vergleich dazu bei  $69,28 \pm 8,72$  Jahren in der Gruppe der nicht-gestenteten Patienten,  $p=0,086$ .

Wie Tabelle 7 weiterhin zu entnehmen, konnte auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden: Der Anteil männlicher Patienten überwog in den beiden Gruppen leicht.

Die Beurteilung des Risikoprofils der Patienten durch mögliche Vorerkrankungen erfolgte anhand der Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“ (ASA-Klassifikation): Mit 56,17% wurde die Mehrzahl der Patienten der Kategorie ASA 2 und damit in die Kategorie „Patient mit geringer Systemerkrankung“ eingeordnet. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander im Hinblick auf das präoperative Risikoprofil der Patienten (siehe Tabelle 7).

	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>	<b>p-Wert</b>
Alter [Jahre]	$67,48 \pm 9,32$	$69,28 \pm 8,72$	$p=0,086$
Geschlecht:			$p=0,478$
Weiblich (n/%)	73 (48,34%)	59 (44,03%)	
Männlich (n/%)	78 (51,66%)	75 (55,97%)	
ASA –Stadium			$p=0,660$
ASA 1 (n/%)	4 (2,65%)	3 (2,24%)	
ASA 2 (n/%)	80 (52,98%)	80 (59,70%)	
ASA 3 (n/%)	64 (42,38%)	48 (35,82%)	
ASA 4 (n/%)	3 (1,99%)	3 (2,24%)	

Tabelle 7: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht sowie der ASA-Klassifikation (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

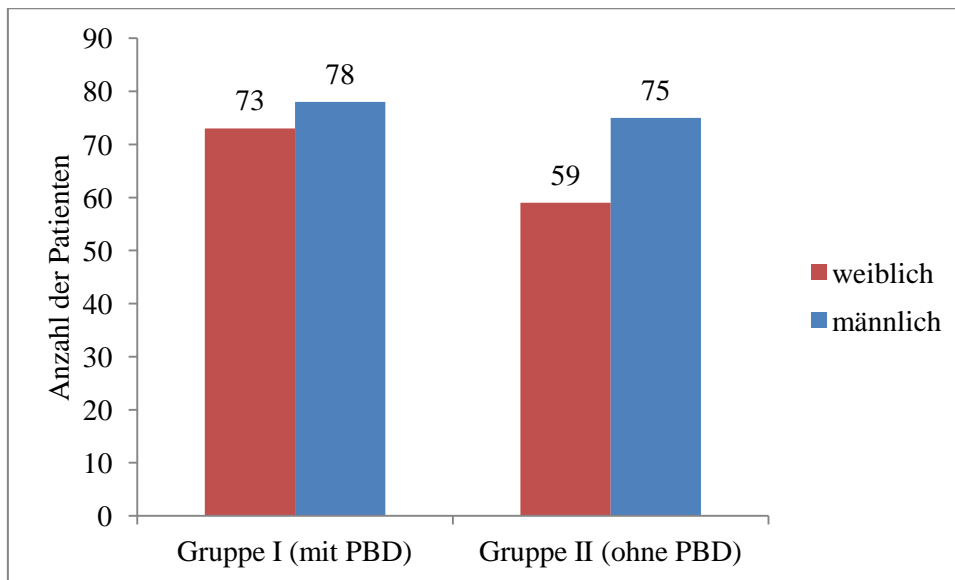


Abbildung 9: Verteilung der Geschlechter in absoluten Zahlen in beiden Gruppen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

## 5.2 Vorbestehende Begleiterkrankungen

Die Mehrzahl der Patienten hatte zum Operationszeitpunkt eine oder mehrere Begleiterkrankungen. Am häufigsten traten dabei kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterieller Hypertonus oder koronare Herzkrankheit auf. Unter einer arteriellen Hypertonie litten im Gesamtkollektiv 58,95%. Eine koronare Herzkrankheit hatten zum Operationszeitpunkt 15,09% der Patienten. Eine vorbestehende Erkrankung oder eine funktionelle Beeinträchtigung des Pankreas im Sinne einer chronischen Pankreatitis oder eines Diabetes mellitus fand sich zum Zeitpunkt der Operation im Gesamtkollektiv bei 49 (17,19%) beziehungsweise 87 Patienten (30,53%). Eine Minderheit von je einem Viertel der Patienten gaben in beiden Gruppen regelmäßigen Alkohol- und Nikotinkonsum als mögliche Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms an. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Anzahl und die Häufigkeiten der wichtigsten Begleiterkrankungen in beiden Gruppen. Die genannten Begleiterkrankungen verteilen sich dabei gleichmäßig und ohne Signifikanz über beiden Gruppen.

<b>Begleiterkrankung</b>	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>	<b>p-Wert</b>
Arterieller Hypertonus (n/%)	98 (64,90%)	70 (52,24%)	p=0,079
KHK (n/%)	23 (15,23%)	20 (14,93%)	p=1,000
Pulmonale Vorerkrankungen (COPD, Asthma, chronische Bronchitis) (n/%)	28 (18,54%)	25 (18,66%)	p=1,000
Arrhythmie (n/%)	19 (12,58%)	13 (9,70%)	p=0,453
Hepatitis (n/%)	11 (7,28%)	4 (2,99%)	p=0,112
Chronische Pankreatitis (n/%)	27 (17,88%)	22 (16,42%)	p=0,874
Diabetes mellitus (n/%)	43 (28,43%)	44 (32,84%)	p=0,435
Z.n. Apoplex (n/%)	12 (7,95%)	7 (5,22%)	p=0,476
Niereninsuffizienz (n/%)	10 (6,62%)	6 (4,48%)	p=0,432
Dialyse (n/%)	1 (0,66%)	1 (0,75%)	p=1,000
V.a. Nikotinabusus	43 (28,48%)	30 (22,39%)	p=0,474
V.a. Alkoholabusus	38 (25,17%)	31 (23,13%)	p=0,878

Tabelle 8: Vorbestehende Begleiterkrankungen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

Jeder zweite der insgesamt 285 Patienten hatte in seiner Anamnese eine oder mehrere abdominelle Voroperationen. Auch hier unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (p=0,813): 66 (49,25%) der primär operierten und 77 (50,99%) der präoperativ gestenteten Patienten berichteten über mindestens eine Bauchoperation in der Vorgeschichte.

### 5.3 Positive Tumoranamnese

Zudem wurden im Rahmen der Aufarbeitung der früheren Krankengeschichte der Patienten auch onkologische Vorerkrankungen erfasst. Insgesamt berichteten 45 der 285 Patienten (15,79%) von einer früheren Tumorerkrankung: 18 Patienten (11,92%) in der Gruppe der präoperativ gestenteten und 27 (20,15%) der primär operierten Patienten, ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,066$ ). Wie Tabelle 9 zu entnehmen, betrug der Anteil der soliden Tumoren in beiden Gruppen je circa 50% - führend waren in beiden Gruppen das Mamma- und das kolorektale Karzinom.

	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>
<b>Positive Tumoranamnese (n/%) davon</b>	18 (11,92%)	27 (20,15%)
- kolorektal (n/%)	4 (22,22%)	3 (11,11%)
- Magen (n/%)	0	1 (3,70%)
- Mamma (n/%)	4 (22,22%)	7 (25,93%)
- Niere (n/%)	0	1 (3,70%)
- Malignes Melanom (n/%)	1 (5,56%)	0
- andere (n/%)	9(50%)	15 (55,56%)

Tabelle 9: Positive Tumoranamnese (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

### 5.4 Vormedikation

In beiden Gruppen gab etwa die gleiche Anzahl von Patienten an, dass sie gerinnungshemmende Medikamente einnehmen. Somit unterschieden sich die Gruppe mit PBD und die Gruppe ohne PBD hinsichtlich der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien nicht signifikant.

<b>Vormedikation</b>	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>	<b>p-Wert</b>
Thrombozytenaggregationshemmer (n/%)	29 (19,21%)	26 (19,40%)	$p=1,000$
Antikoagulantien (n/%)	14 (9,27%)	21 (15,67%)	$p=0,153$

Tabelle 10: Vormedikation (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

## 5.5 Präoperative Charakteristika

Wie einleitend beschrieben, ist der Verschlussikterus durch tumorbedingte Kompression des Gallengangssystems das Leitsymptom des Pankreaskopfkarcinoms. Insgesamt wurde der mechanische Ikterus von 126 Patienten (44,21%) als Erstsymptom angegeben. Der Ikterus trat statistisch signifikant häufiger in der Gruppe mit PBD (n=90; 59,60%) als in der Gruppe ohne PBD auf (n=36; 26,87%) ( $p<0,001$ ). Der unmittelbar präoperativ gemessene systemische Bilirubinwert unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, wenngleich die Auswertung zeigte, dass die Patienten nach präoperativ erfolgter Gallengangsstenotomie tendenziell niedrigere systemische Bilirubinwerte hatten:  $3,28\pm 4,47$  mg/dl gegenüber  $8,28\pm 9,57$  mg/dl,  $p=0,124$  (Normbereich bis 1,2 mg/dl). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den beiden Gruppen, jener mit präoperativem Gallengangsstent und jener ohne Stent, hinsichtlich des erkrankungsassoziierten präoperativen Gewichtsverlustes:  $5,09\pm 5,4$  kg in der Gruppe der nicht-gestenteten Patienten gegenüber  $6,58\pm 10,66$  kg in der Gruppe mit PBD,  $p=0,319$ . Auch der Zeitraum zwischen dem Auftreten typischer tumorassoziierter Symptome (wie Ikterus, Übelkeit oder ungewollter Gewichtsverlust) und der Operation wurde mit durchschnittlich 2 Monaten von den Patienten beider Gruppen ähnlich angegeben:  $61\pm 43$  Tage in der Gruppe ohne PBD vs.  $74\pm 130$  Tage in der Gruppe mit PBD,  $p=0,908$ . Als Tumormarker für das Pankreaskarzinom wurde in der folgenden Arbeit die Höhe des präoperativ gemessenen CA 19-9 untersucht. Tendenzuell wurden mit  $688\pm 809$  U/ml in der Gruppe ohne PBD etwas geringere Spiegel des Tumormarkers CA 19-9 gemessen als in der Gruppe mit PBD ( $1086\pm 3880$  U/ml), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,930$ ).

## 5.6 Stenttherapie

Bei 151 der insgesamt 285 aufgrund eines dukalen Adenokarzinoms Pankreaskopf-resezierten Patienten erfolgte eine Gallengangsdekompression durch Einlage eines Gallengangsstents. Im Median betrug die Zeitspanne zwischen Stentimplantation und Operation 23 Tage. Die kürzeste Liegedauer waren 3 Tage und die längste 203 Tage. 75 der 151 präoperativ gestenteten Patienten (49,67%) wurden nach der initialen Gallengangsdekompression und -schienung operiert. Bei 27 Patienten (17,88%) fand bis zur Operation ein Stentwechsel statt. 9 Patienten (5,96%) wurden wiederholten Stentwechseln unterzogen. Bei circa einem Viertel der Patienten (40 Patienten) konnte retrospektiv keine Angabe zur Anzahl der Stentwechsel gemacht werden.

## 5.7 Operative Charakteristika

Im Gesamtkollektiv stellte die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) mit 76,84% (219 Patienten) das am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren dar. Die klassische Whipple-Operation wurde insgesamt bei 23,16% (66 Patienten) durchgeführt. Wie der Abbildung 10 zu entnehmen, spiegelte sich diese Verteilung der zuvor genannten Operationsverfahren auch in den beiden Subgruppen (den Patienten mit und jenen ohne PBD) wieder.

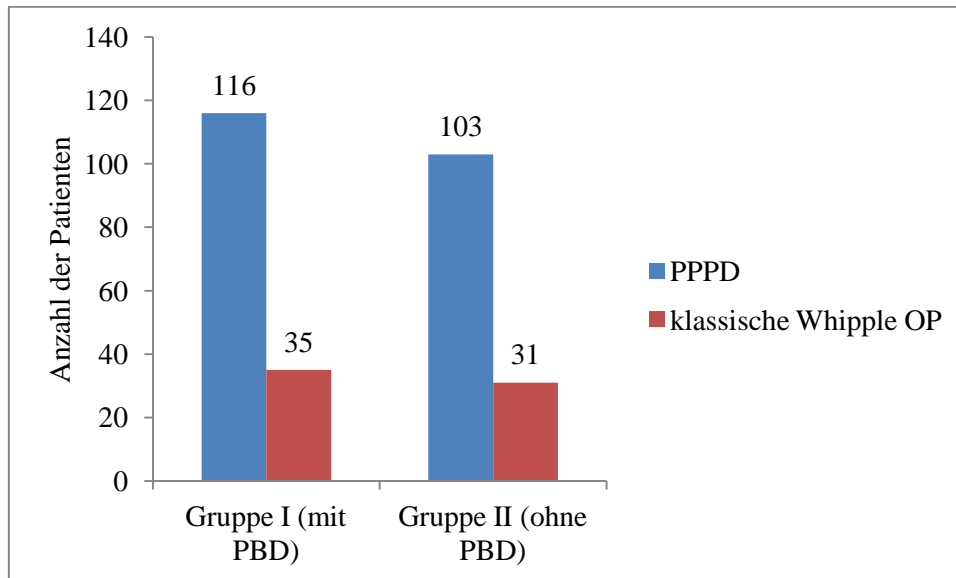


Abbildung 10: Verteilung der Operationsverfahren in absoluten Zahlen in beiden Gruppen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

In Tabelle 11 sind intraoperative Parameter wie die durchschnittliche Dauer der Operationen, der durchschnittliche intraoperative Blutverlust sowie die Transfusionsrate (Anzahl der Patienten, die intraoperativ einer oder mehrerer Bluttransfusionen bedurften) aufgeführt. Wie der statistischen Aufarbeitung zu entnehmen, unterschieden sich die präoperativ gestenteten Patienten von den primär operierten Patienten in Bezug auf die zuvor genannten Charakteristika nicht signifikant voneinander, wenngleich die Operationsdauer wie auch der Blutverlust und die Anzahl der Patienten mit einer intraoperativen Bluttransfusion in der letztgenannten Gruppe tendenziell geringer war.



	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>	<b>p-Wert</b>
Operationsdauer [min]	270±77	252±76	p=0,053
Intraoperativer Blutverlust [ml]	630±752	512±428	p=0,320
Intraoperative Transfusionsrate (n/%)	27 (17,88%)	14 (10,45%)	p=0,089

Tabelle 11: Operative Daten (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

Die histopathologische Befundung der Resektate erfolgte anhand der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms, 6. und 7. Auflage (2002 und 2010), die sich hinsichtlich der Klassifikation der Primärtumorgröße und des Lymphknotenstatus nicht unterscheiden. Die beiden Gruppen wiesen keinen Unterschied hinsichtlich der Klassifikation der Primärtumorgröße und des Lymphknotenstatus auf. Wie nachfolgender tabellarischer Übersicht zu entnehmen, lag bei über 80% der Patienten beider Gruppen ein pT3-Stadium vor, also „ein Tumor, der die Grenzen des Pankreas überschreitet, aber nicht den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior infiltriert“ (zitiert nach 142,143). Regionäre Lymphknotenmetastasen (N1-Stadium) konnten im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung bei etwa zwei Drittel der Patienten gefunden werden. Zusammenfassend lag somit bei dem weitaus größten Teil der Patienten ein organüberschreitendes, bereits metastasiertes onkologisches Leiden vor.

	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>	<b>p-Wert</b>
T- Stadium			p=0,635
T1 (n%)	6 (3,97%)	7 (5,22%)	
T2 (n%)	16 (10,60%)	9 (6,72%)	
T3 (n%)	124 (82,12%)	112 (83,58%)	
T4 (n%)	5 (3,31%)	6 (4,48%)	
N- Stadium			p=0,443
N0 (n%)	52 (34,44%)	39 (29,10%)	
N1 (n%)	99 (65,56%)	95 (70,90%)	

Tabelle 12: T- und N-Stadium der TNM-Klassifikation (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

## 5.8 Postoperativer Verlauf

Unter dem Punkt postoperative Komplikationen wurden subsummiert allgemeine postoperative Risiken kardio-zirkulatorischer oder pulmonaler Genese wie tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Myokardinfarkte, Pleuraergüsse, aber auch operations- und eingriffsspezifische Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, Pankreas- und Gallefisteln, eine verzögerte Magenentleerung (delayed gastric emptying), Wundheilungsstörungen, Faszien dehiscenzen, etc. Die so im Gesamtkollektiv ermittelte postoperative Komplikationsrate von insgesamt circa 60% spiegelt die allgemein anerkannte hohe Morbidität bei Pankreaskopfresektionen wieder (siehe Tabelle 13). Die präoperative Gallengangsdekompression hat, wie gezeigt, keinen Einfluss auf die Gesamtkomplikationsrate. Lediglich bei der alleinigen Betrachtung der postoperativen Wundinfektionsrate zeigt sich, dass mit 24,50% vs. 8,96% Wundinfektionsraten das Risiko einer solchen für die präoperativ gestenteten Patienten signifikant erhöht war ( $p < 0,001$ ). Die postoperative Magenentleerungsstörung stellte mit 30,53% die häufigste postoperative Komplikation dar. Die zweithäufigste postoperative Komplikation war die Pankreasfistel. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv trat eine postoperative Pankreasfistel bei 32 der primär operierten Patienten (23,88%) und bei 30 der präoperativ gestenteten Patienten (19,87%) auf. Die präoperative Gallengangsdekompression hatte somit keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Fistelrate ( $p = 0,659$ ). In der Mehrzahl der Fälle, bei 20 Patienten ohne PBD (62,50%) und bei 21 Patienten mit PBD (70%), handelte es sich um eine Pankreasfistel Grad B (siehe Tabelle 13 und Abbildung 11). Insgesamt 11 Patienten, 6 aus erstgenannter und 5 aus zweitgenannter Gruppe, mussten aufgrund einer Pankreasfistel Grad C notfallmäßig reoperiert werden (siehe Tabelle 14: Folgeoperationen).

	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Komplikationen insgesamt (n/%)</b>	103 (68,21%)	80 (59,70%)	p=0,140
Blutung (n/%)	16 (10,60%)	8 (5,97%)	p=0,133
Wundheilungsstörung (n/%)	37 (24,50%)	12 (8,96%)	p<0,001
Fasziendehiszenz (n/%)	14 (9,27%)	5 (3,73%)	p=0,094
Pulmonale Komplikationen (außer Pleuraerguss) (n/%)	25 (16,56%)	23 (17,16%)	p=1,000
Pleuraerguss (n/%)	Einseitig 14 (9,27%) Zweiseitig 6 (3,97%)	Einseitig 6 (4,48%) Zweiseitig 10 (7,46%)	p=0,146
Kardiale Komplikationen (n/%)	21 (13,91%)	20 (14,93%)	p=0,867
Pfortaderthrombose (n/%)	3 (1,99%)	2 (1,49%)	p=1,000
Sepsis (n/%)	13 (8,61%)	10 (7,46%)	p=0,828
DGE (n/%)	46 (30,46%)	41 (30,60%)	p=1,000
Gallefistel (n/%)	2 (1,32%)	2 (1,49%)	p=0,611
Pankreasfistel (n/%)	30 (19,87%)	32 (23,88%)	p=0,659
Grad A (n/%)	4 (13,34%)	6 (18,75%)	
Grad B (n/%)	21 (70%)	20 (62,50%)	
Grad C (n/%)	5 (16,67%)	6 (18,75%)	

Tabelle 13: Anzahl und Art der postoperativen Komplikationen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

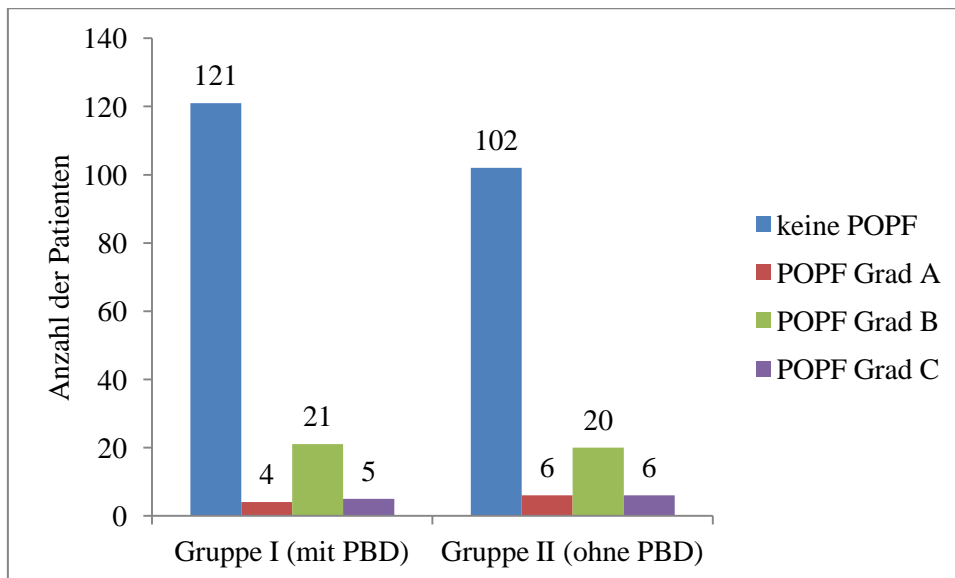


Abbildung 11: Verteilung der Schweregrade der postoperativen Pankreasfisteln in absoluten Zahlen in beiden Gruppen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD)

Insgesamt mussten 44 der 285 Patienten (15,44%) reoperiert werden (siehe Tabelle 14). Es ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Folgeoperationen ( $p=0,323$ ), wenngleich die Reoperationsrate in der Gruppe mit PBD tendenziell etwas höher war. Die mit Abstand häufigste Indikation für eine Reoperation war die postoperative Fasziendehiszenz, gefolgt von der Pankreasfistel Grad C (siehe Abschnitt 5.8) und dem Vorliegen einer epifaszialen Wundheilungsstörung, welche mit dem Vacuseal-System konditioniert wurde.

	<b>Gruppe I (mit PBD) n=151</b>	<b>Gruppe II (ohne PBD) n=134</b>
<b>Folge OPs (n/%) (Mehrfachnennung möglich)</b>	27 (17,88%)	17 (12,69%)
Restpancreatektomie bei Insuffizienz Pankreatogastrostomie (POPF Grad C)	0	2
Restpancreatektomie bei Insuffizienz Pankreatojejunostomie (POPF Grad C)	1	2
Neuanlage Pankreatojejunostomie bei POPF Grad C	1	1
Neuanlage Pankreatogastrostomie bei POPF Grad C	0	0
Re-OP bei Arrosionsblutung bei POPF Grad C	3	1
Re-OP bei postoperativer Blutung anderer Genese	0	3
Neuanlage, Übernähung Insuffizienz biliodigestive Anastomose	2	2
Relaparotomie bei postoperativer Fasziendehiszenz	14	5
Vacusealtherapie bei postoperativer Wundheilungsstörung	5	2
Tracheotomie	1	0

Tabelle 14: Anzahl und Art der Folgeoperationen (Gruppe I: mit PBD, Gruppe II: ohne PBD); bei einem Patienten in Gruppe II erfolgte eine Restpancreatektomie + Neuanlage der biliodigestiven Anastomose

Postoperativ lagen die Patienten im Median 3 Tage auf der Intensivstation, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,943$ ): Patienten ohne präoperative Galleableitung mindestens 1 Tag und maximal 109 Tage, Patienten mit präoperativer Stenteinlage mindestens 1 Tag und maximal 35 Tage. Es zeigte sich aber, dass die postoperative Gesamtverweildauer im Krankenhaus der Patienten mit PBD im Median einen Tag länger war als jene der Patienten ohne PBD, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war: 15 Tage (Minimum 4 Tage und Maximum 64 Tage) vs. 14 Tage (Minimum 1 Tag und Maximum 126 Tage) ( $p=0,639$ ).

## 5.9 Überlebenszeiten

Die 30-Tage-Mortalität im gesamten Patientenkollektiv aller 285 Patienten betrug 7,7% (22 Patienten): Es ergab sich eine 30-Tage-Mortalität von 9,7% in der Gruppe ohne PBD und von 6,0% in der Gruppe mit PBD. Das mediane Überleben nach onkologischer Pankreaskopfresektion betrug in der Gruppe der Patienten ohne PBD 12 Monate (95% Konfidenzintervall 9,42;14,58) und in der Gruppe mit PBD 14 Monate (95% Konfidenzintervall 11,33;16,6). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität und die mediane Überlebenszeit konnten nicht ermittelt werden ( $p=0,271$  bzw.  $p=0,539$ ). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 1,8% (ohne PBD) bzw. 4,2% (mit PBD). Abbildung 12 stellt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse (kumulative Überlebensfunktion) für die beiden Gruppen dar.

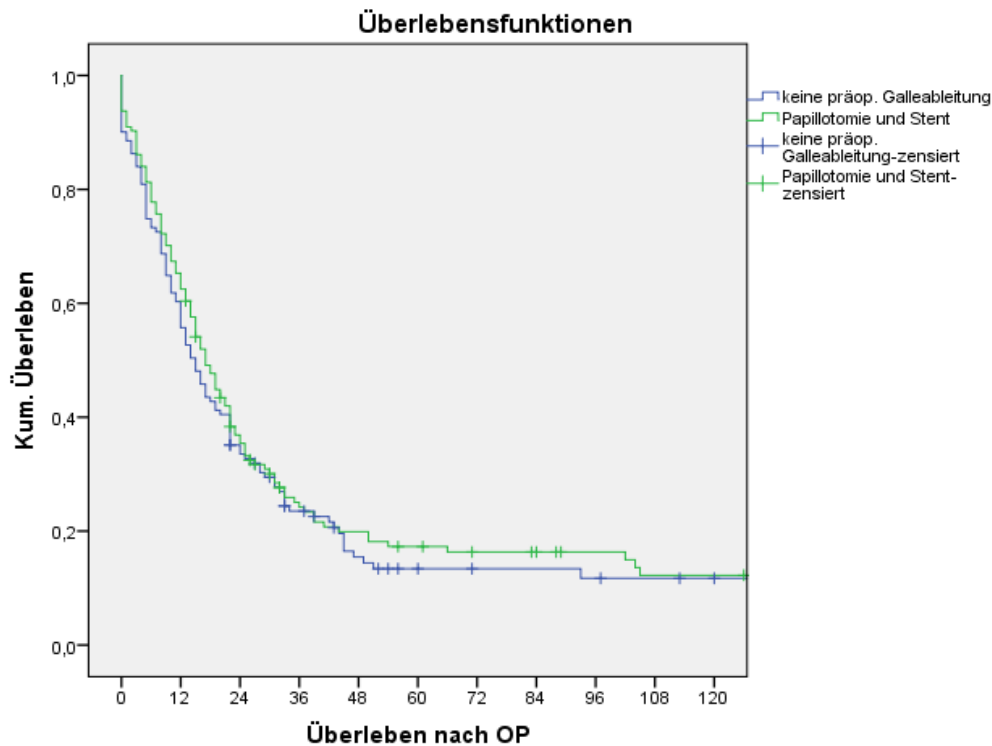


Abbildung 12: Kumulatives Überleben nach Kaplan-Meier (Gruppe grün: mit PBD, Gruppe blau: ohne PBD), Überleben nach OP in Monaten

### **5.10 Risiko einer postoperativen Wundheilungsstörung**

Wie zuvor aufgezeigt, war das Auftreten einer postoperativen Wundheilungsstörung der einzige Parameter im postoperativen Verlauf, dessen Risiko durch die präoperative Gallengangsstenose signifikant erhöht wurde. In Kenntnis dessen hatte die folgende Auswertung das Ziel, weitere patientenspezifische Risikofaktoren wie Alter, ASA-Status, Vor- und Begleiterkrankungen, Voroperationen oder peri- und postoperative Parameter wie die Operationsdauer, Blutverlust, postoperative Komplikationen auf deren Auswirkung auf die postoperative Wundinfektionsrate zu untersuchen: Die anschließende, tabellarische Übersicht (Tabelle 15) zeigt alle Ergebnisse der univariaten Analyse auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ , die nachfolgend der multivariaten Analyse zugeführt wurden. Es zeigte sich, dass neben der postoperativen Komplikationsrate die präoperative Gallengangsstenose den stärksten Einfluss auf die postoperative Wundinfektionsrate hatte. Darüber hinaus stellten der präoperative Gewichtsverlust und die Dauer der Operation unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion dar und waren damit bedeutender als ein Diabetes mellitus, Voroperationen, die Art der Pankreasanastomose oder der intraoperative Blutverlust.

<b>Parameter</b>	<b>keine WHS</b>	<b>WHS</b>	<b>Signifikanz univariat</b>	<b>Signifikanz multivariat</b>
Diabetes mellitus: nein (n/%) ja (n/%)	149 (81%) 73 (83,9%)	35 (19%) 14 (16,1%)	p=0,735	n.s.
Gewichtsverlust präoperativ (kg):	6,24±7,24	14,4±11,97	p=0,034	p=0,012
Abdominelle Voroperationen: nein (n/%) ja (n/%)	114 (82%) 118 (82,5%)	25 (18%) 25 (175%)	p=0,867	n.s.
PBD: keine (n/%) Stent (n/%)	122 (91,1%) 114 (75,5%)	12 (8,9%) 37 (24,5%)	p<0,001	p=0,002
Pankreasanastomose Pankreatojejunostomie (n/%) Pankreatogastrostomie (n/%)	209 (83,3%) 25 (73,5%)	42 (16,7%) 9 (26,5%)	p=0,154	n.s.
OP-Dauer (min)	272±84	314±60	p=0,024	p=0,04
Intraoperativer Blutverlust (ml)	487±534	855±587	p=0,013	n.s.
Erythrozytentransfusion intraop.: nein (n/%) ja (n/%)	186 (83,4%) 31 (75,6%)	37 (16,6%) 10 (24,4%)	p=0,266	n.s.
Postoperative Komplikationen: nein (n/%) ja (n/%)	102 (100%) 134(73,22%)	0 49 (26,78%)	p<0,001	p<0,001

Tabelle 15: Uni- und multivariate Analyse verschiedener Risikofaktoren für eine postoperative Wundheilungsstörung



## **6. Diskussion**

### **6.1 Gruppenübereinstimmung und vorbestehende Begleiterkrankungen**

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung des höheren Alters: Das mittlere Erkrankungsalter liegt im 7. und 8. Lebensjahrzehnt (104). Im hier untersuchten Patientenkollektiv lag das mittlere Alter bei durchschnittlich 68 Jahren und damit in dem in der epidemiologischen Literatur angegebenen Intervall.

Unsere Auswertung der Geschlechterverteilung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Dies steht im Einklang mit den aktuellen epidemiologischen Daten des Robert Koch Instituts, denen zu Folge die Neuerkrankungsrate bei Männern und Frauen derzeit nahezu identisch ist (104).

In Analogie zu Untersuchungen von Martignoni et al. (80) waren auch in der vorliegenden Arbeit 56% der Patienten ASA 2 klassifiziert: Mehr als die Hälfte der Patienten hatten somit über ihre Tumorerkrankung hinaus keine relevanten, sie einschränkenden Erkrankungen. Dies spiegelt wieder, dass trotz steter Verbesserung des peri- und postoperativen Managements Eingriffe am Pankreas auch heute noch als Hochrisikoeingriffe eingestuft werden (68) und dem zu Folge in der Regel nur selektionierten Patienten ohne relevante oder sie wenig beeinträchtigende Komorbiditäten angeboten werden. Neben der Resektabilität des Lokalbefundes an sich finden also auch relevante Vor- und Begleiterkrankungen bei der Wahl des individuellen, patientenorientierten Therapiekonzeptes Berücksichtigung und können durchaus entscheidende Kriterien darstellen, auf eine chirurgische Therapie bei einem Patienten zu verzichten. Welche spezifischen Erkrankungen das sind, lässt sich der aktuellen Literatur nicht explizit entnehmen. Prinzipiell sollte aber das Risikoprofil für kardiale, pulmonale und hepatische Vorerkrankungen des jeweiligen Patienten evaluiert und dann interdisziplinär sowie mit dem Patienten besprochen werden (115).

### **6.2 Positive Tumoranamnese**

45 der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten (15,79%), also fast jeder sechste Patient, waren in ihrer Vorgeschichte bereits an einem anderen Malignom erkrankt. Hierbei waren das kolorektale- und das Mammakarzinom die häufigsten Tumoren. Diese beiden Tumorentitäten stellen einerseits mit die häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland dar. Bei Frauen rangiert das Mammakarzinom an Stelle eins und das kolorektale Karzinom an Stelle zwei, bei Männern ist das kolorektale Karzinom dritthäufigstes Malignom (104). Andererseits sind die genannten Malignome, wie auch das Pankreaskarzinom, erwiesenermaßen mit hereditären Tumorsyndromen assoziiert: So besitzen Patienten mit BRCA2- Mutationen ein 6- bis 10-fach erhöhtes relatives Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken und Patienten mit hereditärem nicht-polypösem kolorektalem Karzinom tragen eine 8- bis 9-fache Risikoerhöhung (50).

### 6.3 Präoperative Charakteristika und Stenttherapie

Mitverantwortlich für die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms ist neben der Tumorbiologie an sich die Tatsache, dass typische Frühsymptome fehlen, sodass der überwiegende Teil der Tumore erst im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wird (104). Der mechanische Ikterus ist Ausdruck einer tumorbedingten Kompression des Gallenganges bei fortschreitendem Tumorwachstum und kann der erste Hinweis auf das Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms sein (9,114). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv trat der Verschlussikterus als Erstsymptom statistisch signifikant häufiger bei jenen Patienten auf, die vor der Operation eine Gallengangsdekompression mittels PBD erhalten hatten. Nach erfolgreicher Gallengangsschienung unterschieden sich die mittleren präoperativen systemischen Bilirubinwerte jener Patienten ( $3,28 \pm 4,47$  mg/dl) nicht signifikant von dem der Patienten, die primär operiert wurden ( $8,28 \pm 9,57$  mg/dl) ( $p=0,124$ ). Diese Ergebnisse werden gestützt durch Arbeiten von Jagannath et al. (55) und Pisters et al. (98).

Es gibt aktuell keinen Standardgrenzwert für die Höhe des präoperativen systemischen Bilirubins, ab welchem die Stenteinlage befürwortet wird. Martignoni et al. führten eine PBD ab Werten von  $100 \mu\text{mol/l}$  durch (80), während van der Gaag et al. nur Patienten in ihre Studie über die Wertigkeit der präoperativen biliären Drainage bei Pankreaskopfkarzinom einschlossen, deren Werte zwischen  $40$  und  $250 \mu\text{mol/l}$  lagen (133). Jedoch könnten gerade die Patienten mit sehr hohen systemischen Bilirubinwerten am meisten von einer PBD profitieren, da sie eine stärkere Einschränkung der Leberfunktion haben (11). Dies mag erklären, warum auch die aktuelle S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinoms die Indikation zur PBD nicht einzig von dem zuvor diskutierten laborchemischen Parameter abhängig macht, sondern vielmehr den klinischen Zustand des Patienten als Ganzes in den Vordergrund rückt, wenn die Empfehlung ausgesprochen wird bei Vorliegen einer Cholangitis oder der Unmöglichkeit einer zeitnahen Operation bei manifestem Ikterus präoperativ zu stenten (3,11). Schuldig bleibt die Leitlinie dem Leser eine evidenzbasierte Definition des Begriffs zeitnah: Expertenkonsens ist ein Zeitraum von 2 Wochen (4). Entsprechend nennen Martignoni et al. in ihrer Studie zur präoperativen biliären Drainage bei Pankreaskopfresektion einen Zeitraum von 2 bis 3 Wochen (80).

De facto hat sich der Einsatz der PBD zwischen 1992 und 2007 verdoppelt, wenngleich neben den zuvor genannten klinischen Aspekten und den postoperativen Besonderheiten, auf die im Verlauf noch genauer eingegangen wird, auch neuere ökonomische Analysen (84) gegen eine präoperative Gallengangsdekompression durch Einlage eines Gallengangstents sprechen: Aktuell erhalten etwa die Hälfte aller Patienten in der Praxis eine PBD. Auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv erhielten 52,98% der Patienten eine PBD. Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die derzeitigen klinischen Empfehlungen und Leitlinien nur unzureichend in die klinische Praxis umgesetzt werden (56,107,111).

Zudem ist bis heute nicht einheitlich geklärt, wie lange der Zeitraum zwischen Einlage der PBD und der Operation zu wählen ist: Experimentelle Studien empfehlen eine Dauer von 4 bis 6 Wochen (59,132). In unserer Studie lag die Dauer der Stenttherapie im Median bei 23 Tagen. Gestützt durch andere klinische Studien belegen unsere Daten somit, dass die Liegedauer der Stents in der klinischen Praxis sehr viel kürzer ist als in experimentellen Studien empfohlen (80,85): So betrug die Dauer der Stenttherapie in der Studie von Martignoni et al. 10 Tage und in der Studie von Morris-Stiff et al. 23 Tage. Des Weiteren beschreiben Martignoni et al. (80), dass nur 5% der Patienten eine zweite PBD bekamen, dagegen berichtete Povoski et al., dass bei 43% der Patienten mindestens einmal gewechselt wurde (99). In unserer Studie fand bei etwa einem Viertel der Patienten (23,84%) mindestens ein Stentwechsel statt. Als ursächlich für die zuvor beschriebene Diskrepanz zwischen den experimentellen Untersuchungen und der klinischen Praxis könnte angenommen werden, dass nach initialer Behandlung der Galleabflussstörung sowie deren Folgen und Stabilisierung des Patienten als bald als möglich die kurative Resektion des Tumors angestrebt wird bevor eine lokale Irresektabilität oder Fernmetastasierung eintritt oder sekundäre Komplikationen der Stenteinlage, zum Beispiel Stentverschluss oder Stentdislokation mit wiederum Folgen wie Cholangitis, Pankreatitis, abermals einen Aufschub der Operation bedingen. Auch die Frage nach der Art des Stents, Plastik oder Metall, der im kurativen Ansatz implantiert werden soll, ist zum heutigen Tag nicht eindeutig wissenschaftlich beantwortet: In der klinischen Praxis erhalten die Mehrheit der Patienten bei einer PBD Plastikstents, da diese in erster Linie kostengünstiger sind als Metallstents (11). Metallstents scheinen aber mit einem geringeren Risiko für Cholangitis und Stentokklusion verbunden zu sein (24,28,72). Weitere Studien sind also erforderlich, um die Frage der Kosten-Nutzen-Analyse abschließend zu beantworten.

#### **6.4 Operative Charakteristika**

Die Operation mit dem Ziel der R0-Resektion stellt die einzige kurative Therapie mit der Option auf Langzeitüberleben dar. Dank Fortschritten der chirurgischen Technik und der intensivmedizinischen Behandlung konnte die perioperative Mortalität der Pankreaskopfresektion in spezialisierten Zentren von 20% auf unter 5% gesenkt werden (28,80,132,145). Anhand des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektivs wurde eine 30-Tage-Mortalität der onkologischen Pankreaskopfresektion von 7,7% errechnet, die vergleichbar ist mit den zuvor genannten Ergebnissen anderer Autoren.

Heutzutage ist die partielle Pankreatoduodenektomie unter Erhalt des Pylorus (PPPD) das Standardoperationsverfahren (28,80). Bei diesem Verfahren bleibt der Pylorus erhalten und die physiologische Magenentleerung wird damit ermöglicht. Bei der Rekonstruktion benötigt man im Vergleich zur klassischen Whipple-Operation eine Anastomose weniger und erreicht dadurch eine kürzere Operationszeit (36,62) (siehe Abschnitt 3.9 Operationsverfahren). Auch die von uns operierten Patienten wurden in den allermeisten Fällen (über 75% der Patienten)

pyloruserhaltend Pankreaskopf-reseziert. Wie auch in anderen Studien beschrieben, zeigte die vorliegende Arbeit, dass eine PBD die Operationszeiten nicht verlängert (80). Mit 252 vs. 270 Minuten lag die Operationsdauer in einem Rahmen, der auch von anderen Autoren berichtet wurde (99,111). Zahlreiche Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass eine PBD keinen Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust und die damit verbundene Transfusionsrate hatte (74,111). In unserer Studie konnte dies ebenfalls nachgewiesen werden: Der intraoperative Blutverlust betrug bei primärer Operation  $512 \pm 428$  ml und nach PBD  $630 \pm 752$  ml,  $p=0,320$ . Damit war der intraoperative Blutverlust in der vorliegenden Arbeit geringer als bei anderen Autoren beschrieben (99,111,118).

Die vorliegende Arbeit bestätigt das generelle Problem der erst sehr späten Diagnose des Pankreaskarzinoms (104): Wie einleitend beschrieben, befindet sich bei Diagnosestellung ohnehin nur durchschnittlich jeder fünfte Patient in einem Stadium, das eine operative Exploration in kurativem Ansatz erlaubt (50,75). Aber auch nach kurativer Resektion zeigte die histopathologische Aufarbeitung der Resektate in unserem Patientenkollektiv, unabhängig davon ob primär operiert wurde oder der Operation zunächst die endoskopische Gangdekompression vorangestellt wurde, dass sich über 80% der Tumore bereits in einem pT3-Stadium befanden, das heißt sich über die Grenzen des Organs ausgedehnt hatten. Nur bei einer kleinen Minderheit von circa jedem zehnten Patienten zeigte die histopathologische Aufarbeitung einen auf das Pankreas begrenzten Tumor im Stadium pT1 oder pT2. Bei 11 Patienten wurde der Tumor postoperativ histopathologisch in ein pT4-Stadium eingeordnet. Nach radikaler, onkologischer Tumorresektion haben sich Lymphknotenmetastasen als prognostisch ungünstig erwiesen mit negativem Einfluss auf das Überleben (13). Wie auch in anderen Studien beschrieben, zeigte aber auch die vorliegende Untersuchung, dass ein pN0-Stadium beim dukalen Adenokarzinom des Pankreas selten erreicht wird (26,130,145): In unserer Studie konnten im Gesamtkollektiv nur bei 91 Patienten histopathologisch Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen werden, das entspricht etwa einem Drittel der Patienten.

Eine aktuelle Studie, die die soeben beschriebene, generell erst sehr späte Diagnose und adäquate Therapie des Pankreaskarzinoms adressiert, ist die PaSAAR-Studie: Hierbei handelt es sich um eine derzeit rekrutierende, prospektive Kohortenstudie, an der auch das Universitätsklinikum des Saarlandes beteiligt ist, die versucht, die Hintergründe dafür zu ergründen um in Zukunft daraus Optimierungen des Behandlungsablaufes der Patienten mit Pankreaskopfkarzinom abzuleiten.

## **6.5 Postoperativer Verlauf**

Die in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ermittelte postoperative Gesamtkomplikationsrate betrug 64%, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Als postoperative Komplikationen wurden alle Abweichungen vom normalen

postoperativen Verlauf gewertet, also eingriffsspezifische Komplikationen wie Pankreas- oder Gallefisteln, delayed gastric emptying, aber auch allgemeine postoperative Ereignisse pulmonaler oder kardio-zirkulatorischer Genese. Ähnliche Gesamtkomplikationsraten nach onkologischer Pankreasresektion von 40% bis über 60% werden auch von anderen spezialisierten Zentren berichtet (132,145). Diese Ergebnisse verdeutlichen das immanente Risikoprofil der Operationen am Pankreas, mit dem sich der Chirurg nicht nur im postoperativen Verlauf konfrontiert sieht, sondern das er bereits präoperativ mit einem jeden Patienten besprechen und individuell bei der Indikationsstellung abwägen muss, wie im Abschnitt 6.1 erläutert. Als Ursachen für die relativ hohe Inzidenz von postoperativen Komplikationen nach Operationen am Pankreas werden die Komplexität der Operation mit vielen unterschiedlichen Typen von Anastomosen, das aggressive Pankreassekret, die Organbeschaffenheit an sich und der in der Regel eher schlechte Ernährungszustand der Patienten diskutiert (45).

Als häufigste Komplikationen werden die Pankreasfistel, die verzögerte Magenentleerung, eine Wundinfektion und Blutungskomplikationen beschrieben (132).

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv stellte die Magenentleerungsstörung die häufigste postoperative Komplikation dar. Sie wurde bei 87 Patienten beobachtet. Demzufolge litt etwas weniger als jeder dritte Patient an einem verzögerten Eingangkommen der Magen-Darm-Passage. Im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Studien fiel damit die Inzidenz der Magenentleerungsstörung relativ hoch aus: Yeo et al. zum Beispiel ermittelten in ihrem Patientenkollektiv eine Inzidenz des DGE von 22% (144). Ein Grund hierfür scheint die Koexistenz verschiedener, uneinheitlicher Definitionen der postoperativen Magenentleerungsstörung bis vor wenigen Jahren zu sein (17, 122). Eine weitere Ursache der in bereits veröffentlichten Studien geringeren Inzidenz des DGE könnte die intraoperative Durchführung einer Dilatation des Pylorus sein (33,36). Die Magenentleerungsstörung trat in der vorliegenden Arbeit in beiden Gruppen, in jener mit und ohne PBD, gleich häufig auf. Anders bei Chen et al., die zu dem Schluss kamen, dass eine Magenentleerungsstörung signifikant häufiger nach einer PBD auftritt als ohne PBD (16).

Die vorliegende Arbeit bestätigt Ergebnisse anderer Autoren, derer zu Folge die PBD zu einer erhöhten Rate an postoperativen Wundinfektionen führt (28,52,98,109,118). Nach endoskopischer Gallengangsdrainage entwickelten 37 (24,50%) der Patienten eine Wundheilungsstörung, wogegen die Inzidenz der postoperativen Wundheilungsstörung in der Gruppe der nicht-gestenteten Patienten nur 8,96% betrug,  $p < 0,001$ . Als ursächlich hierfür wird die bakterielle Translokation in den Gallengang nach endoskopischer Einlage eines Stents diskutiert (92). Es stellt sich die Frage, ob Patienten nach Pankreaskopfresektion und zuvor endoskopischer Gallengangsdrainage von einer postoperativen, prophylaktisch antibiotischen Therapie profitieren könnten (66). Derzeit bestehen hierzu für die klinische Praxis noch keine einheitlichen Empfehlungen.

Die in der Literatur beschriebenen Pankreasfistelraten variieren zwischen 5% und 30% (101). Diese große Diskrepanz ist mitbeeinflusst durch die vielen, uneinheitlichen Definitionen der Pankreasfistel bis 2005 (122). Seither ist die Definition der postoperativen Pankreasfistel durch die Konsensusdefinition der International Study Group of Pancreatic Surgery, die auch unseren Auswertungen zu Grunde liegt, international vereinheitlicht (7). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Fistelrate beträgt 21,75% und liegt im Durchschnitt der Ergebnisse aktueller nationaler und internationaler Arbeiten (28,85). Zwischen den beiden von uns untersuchten Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamthäufigkeit einer postoperativen Pankreasfistel. Im Gegensatz dazu war die Rate der klinisch relevanten postoperativen Pankreasfisteln Grad B und C bei Patienten, die präoperativ eine PBD bekommen hatten, tendenziell höher: 86,67% vs. 81,25% klinisch relevante POPF, wobei Grad B Fisteln sehr viel häufiger auftraten als Grad C Fisteln (28). Di Mola et al. (28) und Sohn et al. (118) berichteten eine höhere Inzidenz postoperativer Pankreasfisteln nach PBD nicht nur unter Berücksichtigung der klinisch relevanten Fisteln, sondern auch im Hinblick auf die Gesamtfistelrate (POPF Grad A-C): In der Studie von Sohn et al. betrug die Pankreasfistelrate nach PBD 10% im Gegensatz zu 4% ohne PBD. Als Grund für diese Beobachtung gaben die Autoren an, dass die Platzierung des Stents zu einer partiellen Obstruktion des Pankreasgangs führen kann. Dies kann zu einer Entzündung des Pankreas mit nachfolgend erhöhter Anfälligkeit für eine Anastomoseninsuffizienz führen (118).

Insgesamt mussten 44 der insgesamt 285 in unserer Studie untersuchten Patienten einer oder mehreren Folgeoperationen unterzogen werden, was einer Häufigkeit von 15,44% entspricht, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In einer Studie von Martignoni et al. betrug die Reoperationsrate nach Pankreatoduodenektomie 4,3%. Die häufigste Indikation zur Relaparotomie stellte, den Autoren zu Folge, eine intraabdominelle Blutung dar (80). In der Studie von Sohn et al. mussten in der Gruppe ohne PBD 5% und in der Gruppe mit PBD 3% der Patienten reoperiert werden. Häufigste Ursachen waren hierfür eine Blutung, Sepsis, Wunddehiszenz und Anastomosendehiszenz (118). In unserer Studie war die häufigste Indikation zu einer Folgeoperation eine postoperative Faszidehiszenz, gefolgt von den notfallmäßigen Revisionsoperationen in Folge einer Insuffizienz der Pankreasanastomose (Pankreasfistel Grad C).

In Übereinstimmung mit den Daten anderer Studien wirkte sich die PBD nicht signifikant auf die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus aus: Patienten mit PBD waren im Median 15 Tage (4-64 Tage), Patienten ohne PBD 14 Tage (1-126 Tage) hospitalisiert,  $p=0,639$  (80,118,133). Auch auf die Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation hat die präoperative Gallengangsdekompression keinen Einfluss (80). Mit durchschnittlich 14 bzw. 15 Tagen Gesamtliegedauer und einem medianen Intensivaufenthalt von 3 Tagen entsprechen unsere Ergebnisse in etwa denen der zuvor genannten Studien (80,118,133).

## **6.6 Überlebenszeiten**

Die in unserer Arbeit untersuchten Patienten wiesen nach onkologischer Pankreaskopfresektion bei duktalem Adenokarzinom eine 30-Tage-Mortalität von 7,7% auf, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,271$ ). Zum gleichen Ergebnis einer nicht signifikanten 30-Tage-Mortalität kamen auch andere Studien (54,55,82,85,87,109,133). Hierbei zeigte sich bei einigen der zuvor genannten Autoren, dass eine PBD mit einer tendenziell erhöhten 30-Tage-Mortalität einhergeht (54,85,133), andere berichteten tendenziell erhöhte 30-Tage-Mortalitätsraten bei Patienten ohne PBD (55,82,87).

Das mediane Überleben der in unserer Arbeit untersuchten Patienten betrug 14 Monate (mit PBD) bzw. 12 Monate (ohne PBD). Somit unterscheiden sich unsere Ergebnisse durchaus von den Daten anderer Autoren: Beispielsweise betrug in der Studie von Martignoni et al. das mediane Überleben bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom und periampullärem Karzinom in der Gruppe mit PBD und ohne PBD jeweils 18 Monate (80). Es muss aber bei der Beurteilung des Langzeitüberlebens von Patienten nach Pankreaskopfresektion berücksichtigt werden, dass einige Autoren nicht histopathologisch nach der Tumorart differenzierten, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss, da beispielsweise die Prognose von Patienten mit periampullären Karzinomen deutlich besser und ihre Überlebenszeit entsprechend länger ist als bei Patienten mit duktalem Adenokarzinomen (28).

Auch sollten unsere Daten vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass bei über 80% der Patienten ein bereits das Organ überschreitender, also fortgeschrittener Tumor vorlag und bei fast 2 von 3 Patienten ein positiver Lymphknotenstatus histopathologisch diagnostiziert wurde, was, wie zuvor beschrieben, prognosebestimmend und auch überlebenslimitierend ist.

In Übereinstimmung mit anderen Studien konnte aber auch in unserer Studie gezeigt werden, dass eine PBD keinen Einfluss auf das mediane Überleben hat und die mediane Überlebenszeit sich nicht signifikant zwischen Patienten mit PBD und ohne PBD unterscheidet (28,133).

## **6.7 Risiko einer postoperativen Wundheilungsstörung**

Wie zuvor beschrieben, war die postoperative Wundheilungsstörung die einzige postoperative Komplikation, deren Risiko durch die PBD signifikant erhöht wurde. Unter Berücksichtigung dessen drängt sich die Frage auf, ob es weitere prä- oder postoperative Faktoren gibt, die eine ähnliche Auswirkung auf die postoperative Wundheilung haben, oder ob die PBD der einzige, beeinflussbare Faktor ist. Wie den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit unter Punkt 5.10 ab Seite 46 zu entnehmen ist, stellten neben der präoperativen Gallengangsdekompression durch Stenteinlage der präoperative Gewichtsverlust sowie die Dauer der Operation weitere unabhängige Risikofaktoren für eine postoperative Wundheilungsstörung dar. Die Bedeutung der präoperativen Ernährung onkologischer Patienten für das postoperative Outcome ist hinreichend bekannt. Tumorpatienten mit schlechtem Ernährungszustand haben eine eingeschränkte Prognose und verminderte Lebensqualität (3). Wie bereits einleitend beschrieben

ist der Gewichtsverlust ein häufiges Symptom bei der Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms (3). Eine Mangelernährung ist folglich bereits präoperativ häufig anzutreffen (129). „Ein Gewichtsverlust von 10-15% in 6 Monaten, ein BMI  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ , ein Subjective Global Assessment Grad C und ein Serum-Albumin  $< 30\text{g/l}$  (bei Ausschluss von Leber- und Niereninsuffizienz)“ (zitiert nach 129) sind klare Indikationen für eine präoperative Ernährungstherapie, die im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes onkologischer Patienten, insbesondere von Patienten mit Pankreaskarzinomen, aufgewertet werden und in Zukunft einen festen Stellenwert haben sollte (138). Den Empfehlungen zu Folge sollte in aller Regel die enterale Ernährung bevorzugt werden und die parenterale Ernährung nur in Ausnahmefällen in Erwägung gezogen werden (129).

Auch die Operationsdauer, deren Einfluss auf die postoperative Wundheilungsstörung in einer Vielzahl von Untersuchungen bereits beschrieben wurde (44), bestätigte sich hier als unabhängiger Risikofaktor. Dies legt einerseits die Argumentation nahe, dass die an sich seltenen Operationen am Pankreas an Zentren von Chirurgen mit hoher Expertise durchgeführt werden sollten, die einen solch komplexen chirurgischen Eingriff mit der erforderlichen Routine und Schnelligkeit beherrschen (129,134). Andererseits steht außer Diskussion, dass die Pankreatoduodenektomie an sich ein Eingriff ist, der mehrere Stunden umfasst und auch durch patientenindividuelle Faktoren prolongiert wird. Somit rücken der Verzicht auf eine präoperative Gallengangsdrainage, sofern vertretbar, und die Optimierung des präoperativen nutritiven Zustands des Patienten in den Fokus der tatsächlich beeinflussbaren Risikofaktoren für die postoperative Wundheilung.

## **6.8 Diskussion der Methodik**

Als retrospektiv angelegte Untersuchung ist die von uns vorgelegte Studie prospektiv randomisierten Studien in ihrer statistischen Aussagekraft natürlich unterlegen, wenngleich festzuhalten gilt, dass ein prospektiver Untersuchungsansatz zum einen daran scheitert, dass viele Patienten nach vollständiger Diagnostik und bereits endoskopischer Gallengangsdrainage im auswärtigem Krankenhaus dem chirurgischen Zentrum zur operativen Versorgung zuverlegt werden. Das heißt eine solche Randomisierung könnte nur im Sinne einer Multicenterstudie unter Einschluss aller zuweisenden Kliniken stattfinden. Zum anderen würde eine Randomisierung voraussetzen, dass bei der Zuordnung der Patienten zu den beiden Gruppen gegebenenfalls gängige Leitlinienempfehlungen missachtet werden müssten.

Zu den Vorzügen der vorliegenden Untersuchung zählt die Berücksichtigung ausschließlich einer Tumorart, des duktales Adenokarzinoms, und nicht wie in vielen anderen Studien die Analyse verschiedener Tumorentitäten (periampulläre Karzinome, Gallengangskarzinome), die in gleicher Weise zu einem mechanischen Ikterus und den diskutierten Folgen führen können, in ihrer Tumorbilogie und Prognose aber sehr verschieden und wenig vergleichbar sind (30,57,145). Zudem haben manche Autoren nicht zwischen den unterschiedlichen



Drainageverfahren unterschieden und unter dem Aspekt der präoperativen Gallengangsdekompression verschiedene Techniken, so auch die nasobiliäre Sonde oder die PTCD, zusammengefasst (73,80,99). Diese Drainageverfahren differieren aber hinsichtlich ihrer systemischen Auswirkungen, wie im Abschnitt 3.7.4 „Vergleich der Drainageverfahren“ ausgeführt. Ein weiterer Vorteil der unizentrischen Analyse gegenüber einer Multicenterstudie besteht in der weitgehenden klinikspezifischen Standardisierung der in der Einleitung beschriebenen Operationsschritte, sodass die Beeinflussung der peri- und postoperativen Parameter durch chirurgisch-technische Variablen auf ein Minimum reduziert wird. Was die Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit mit aktuellen oder zukünftigen Studien erleichtern wird, ist die einheitliche Einteilung typischer postoperativer Komplikationen wie der Pankreasfistel, der Gallefistel oder der postoperativen Magenentleerungsstörung gemäß der Konsensusdefinition der International Study Group of Pancreatic Surgery (7,140).

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF (2000) Pancreatic cancer determination with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiography: a prospective controlled study. *Lancet* 356:190-193
2. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. (2007) Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 102:1781-1788
3. Arends J, Bodosky G, Bozzetti F, et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 25:245-59
4. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (2013) Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 032-010OL, URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
5. Ballehaninna UK, Chamberlain RS (2012) The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of gastrointestinal oncology* 3:105-119
6. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, et al. (2002) CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg* 236:730-7
7. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. (2005) Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138:8-13
8. Beger H, Witte C, Krautzberger W, Bittner R (1980) Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis. *Der Chirurg* 51:303-307
9. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Hrsg) (2013) *Erkrankungen des Pankreas-Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg
10. Bhati CS, Kubal C, Sihag PK, et al. (2007) Effect of preoperative biliary drainage on outcome of classical pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology* 13:1240-1242
11. Bonin EA, Baron TH (2011) Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:621-629
12. Callery MP, et al. (2009) Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 16:1727-33
13. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. (1991) Factors influencing survival after pancreatico-duodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 161:120
14. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL (1989) Tumor seeding from percutaneous biliary catheters *Ann Surg.* 209:708-713
15. Chen VK, Arguedas MR, Baron TH (2005) Expandable metal biliary stents before pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a Monte-Carlo decision analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:1229-37
16. Chen Y, Ou G, Lian G, Luo H, Huang K, Huang Y (2015) Effect of preoperative biliary drainage on complications following pancreatoduodenectomy: a meta-analysis. *Medicine* 94:e1199

17. Chromik AM, Sülberg D, Belyaev O, Uhl W (2011) Anastomosentechniken am Pankreas. *Der Chirurg* 82:14-25
18. Classen M, Demling L (1974) Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Dtsch med Wochenschr* 99:496-7
19. Clements WD, McCaigue M, Erwin P, Halliday I, Rowlands BJ (1996) Biliary decompression promotes Kupffer cell recovery in obstructive jaundice. *Gut* 38:925-931
20. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. (1991) Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 37:383-93
21. David V, Reinhold C, Hochman M, et al. (1998) Pitfalls in the interpretation of MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 170:1055-1059
22. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K (1992) Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 340:1488-92
23. de Bellis M, Palaia R, Sandomenico C, Di Girolamo E, Cascella M, Fiore F (2012) Is preoperative endoscopic biliary drainage indicated for jaundiced patients with resectable pancreatic cancer? *Curr Drug Targets* 13:753-763
24. Decker C, Christein JD, Phadnis MA, Wilcox CM, Varadarajulu S (2011) Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. *Surg Endosc* 25:2364–2367
25. Denning DA, Ellison EC, Carey LC (1981) Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 141:61-5
26. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM (2007) A systematic review and meta-analysis of pylorus- preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 245:187-20
27. Dietrich, CF (2008) Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
28. Di Mola FF, Tavano F, Rago RR, et al. (2014) Influence of Preoperative Biliary Drainage on Surgical Outcome after Pancreaticoduodenectomy: Single Centre Experience. *Langenbecks Arch Surg* 399:649-657
29. Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, Fiocca F, Basoli A (2007) Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches. *Clin Med Res* 5:53-60
30. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA et al. (2010) Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 252:840-849
31. Encke A (1992) Breitner Chirurgische Operationslehre Band V- Chirurgie des Abdomens 3. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
32. England RE, Martin DF (1996) Endoscopic and percutaneous intervention in malignant obstructive jaundice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19:381-387
33. Fischer CP, Hong JC (2006) Method of pyloric reconstruction and impact upon delayed gastric emptying and hospital stay after pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 10: 215–219

34. Frey CF, Smith GJ (1987) Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 2:701-707
35. Garcea G, Chee W, Ong SL, Maddern GJ (2010) Preoperative biliary drainage for distal obstruction: the case against revisited. *Pancreas* 39:119-126
36. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pylorus-sparende Pankreaskopfresektion. *Der Chirurg* 79:1107-1114
37. Gouma DJ, Coelho JC, Fisher JD, Schlegel JF, Li YF, Moody FG (1986) Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats. *Am J Surg* 151:476-479
38. Gouma DJ, Rougheen PT, Kumar S, Moody FG, Rowlands BJ (1986) Changes in nutritional status associated with obstructive jaundice and biliary drainage in rats. *Am J Clin Nutr* 44:362-9
39. Gouma DJ, Busch OR, Van Gulik TM (2006) Pancreatic carcinoma: Palliative surgical and endoscopic treatment. *HPB(Oxford)* 8:369-376
40. Grade M (2009) Einlegen von Stents in das hepato-biliäre System mittels ERC/ERCP. *Olympus informiert* 4:9-11
41. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA (1990) Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. *Gastroenterology* 98:478-485
42. Groen AK, Out T, Huibregtse KK (1987) Characterisation of the content of occluded biliary endoprosthesis. *Endoscopy* 19:57-9
43. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, Eckhauser FE, Thompson NW (1984) Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg* 119:703-8
44. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hooton TM (1985) Identifying patients at high risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 121:206-215
45. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP (2002) Complications of Pancreatic Cancer Resection. *Dig Surg* 19:138-146
46. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Werner J (2009) Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *British Journal of Surgery* 96:5-20
47. Hausegger KA, Thurnher S, Bodendörfer G, et al. (1998) Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol* 170:403-8
48. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. (2008) MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis* 9:162-169
49. Hermanek P, Riedl S, Büchler MW (2007) Maligne Tumoren des Pankreas (Teil V). In: Neuhaus P, Wittekind C (Hrsg) *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp 233-369
50. Hidalgo M (2010) Pancreatic cancer. In *The New England journal of medicine* 362:1605-17

51. Hiddemann W (2010) Die Onkologie Teil 1: Allgemeiner Teil Epidemiologie, Pathogenese, Grundprinzipien der Therapie. 2. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
52. Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV (2003) The effects of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 186:420-5
53. Hopt UT (2006) Treatment of carcinoma of the pancreatic head. *Zentralbl Chir* 131:115-120
54. Howard TJ, Yu J, Greene RB, et al. (2006) Influence of bactibilia after preoperative biliary stenting postoperative infectious complications. *J Gastrointest Surg* 10:523-31
55. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM (2005) Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *British Journal of Surgery* 92:356-361
56. Jinkins LJ, Parmar AD, Han Y, et al. (2013) Current trends in preoperative biliary stenting in patients with pancreatic cancer. *Surgery* 154:179-89
57. Johnson RC, Steven AA (2006) The case against preoperative biliary drainage with pancreatic resection *HPB(Oxford)* 8:426-431
58. Kausch W (1912) Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beiträge zur klinischen Chirurgie* 78:439-486
59. Kawarada Y, Higashiguchi T, Yokoi H, Vaidya P, Mizumoto R (1995) Preoperative biliary drainage in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 42:300-307
60. Kennedy JA, Clements WD, Kirk SJ, et al. (1999) Characterization of the Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice. *British Journal of Surgery* 86:628-633
61. Kleespies A, Eichhorn M, Seeliger H, Jauch KW, Bruns CJ (2007) Klinische Anastomosenprobleme in der Pankreaschirurgie. *Viszeralchirurgie* 42:1-11
62. Klinkenbijl JH, Van Der Schelling GP, Hop WC, Van Pel R, Bruining HA, Jeekel J (1992) The advantages of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 216:142-5
63. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Schmitz PI, et al. (1993) Carcinoma of the pancreas and periampullary region: palliation versus cure. *Br J Surg* 80:1575-8
64. Kloek JJ, Heger M, van der Gaag NA, et al. (2010) Effect of preoperative biliary drainage on coagulation and fibrinolysis in severe obstructive cholestasis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 44:646-52
65. Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. (2011) Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149:680-8
66. Kondo K, Chijiwa K, Ohuchida J, et al. (2013) Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20:286-293
67. Koyama K, Takagi Y, Ito K, Sato T. (1981) Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. *Am J Surg* 142:293-299

68. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. (2014) ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 35:2383-2431
69. Kumar R, Sharma BC, Singh J, Sarin SK (2004) Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis in biliary obstruction as a result of malignant and benign diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 19:994-997
70. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. (1994) Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *British Journal of Surgery* 81:1195-1198
71. Lane DR, Joshi P, Grogan JB, Nie CH, Scott-Connor CEH (1996) Suppression of natural killer cell activity in biliary obstruction. *Am Surg* 62:259-262
72. Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF (2006) Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. *Gastrointest Endosc* 63:804-807
73. Lee PJ, Podugu A, Wu D, et al. (2018) Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB(Oxford)* 20:477-486
74. Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, Etienne S, Brehant O, Arnaud JP (2008) Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. *The American Journal of Surgery* 195:442-446
75. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL (2004) Pancreatic cancer. *Lancet* 363:1049-1059
76. Lillemoe KD (1999) Preoperative biliary drainage and surgical outcome. *Ann Surg* 230:143-144
77. Li Z, Zhang Z, Hu W, et al. (2008) Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice: drainage or not. *Pancreas* 38:379-86
78. Lux G (1999) Retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP). In: Frühmorgen P *Gastroenterologische Endoskopie - Ein Leitfaden zur Diagnostik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, pp 135-150
79. Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ, et al. (1987) Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *Acta Chir Scand* 153:665-8
80. Martignoni ME, Wagner M, Krähenbühl L, Redaelli CA, Friess H, Büchler MW (2001) Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 181:52-59
81. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H (1968) Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg* 167:752
82. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, et al. (2009) A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg* 13:2163-2169
83. Michalski CW, Kleef J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H (2007) Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 94:265-273

84. Morris S, Gurusamy KS, Sheringham J, Davidson BR, (2015) Cost-effectiveness of preoperative biliary drainage for obstructive jaundice in pancreatic and periampullary cancer. *J Surg Res* 193:202-209
85. Morris-Stiff G, Tamijmarane A, Tan YM, et al. (2011) Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreatoduodenectomy. *Int J Surg* 9:15-149
86. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P (2006) Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* CD004200
87. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. (2005) Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg*; 9:1094-104
88. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K (1978) Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: technique and results in 104 cases. *Gastroenterology* 74:554-559
89. Neff RA, Fankuchen EI, Cooperman AM, et al. (1983) The radiological management of malignant biliary obstruction. *Clin Radiol.* 34:143-6
90. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350:1200-1210
91. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. (2010) Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304:1073-81
92. Ngu W, Jones M, Neal CP, et al. (2013) Preoperative biliary drainage for distal biliary obstruction and post-operative infectious complications. *ANZ J Surg* 83:280-286
93. Norlander A, Kalin B, Sundblad R (1982) Effect of percutaneous transhepatic drainage upon liver function and postoperative mortality. *Surg Gynecol Obstet* 155:161-6
94. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297:267-77
95. Padillo J, Puente J, Gomez M, et al. (2001) Improved cardiac function in patients with obstructive jaundice after internal biliary drainage: hemodynamic and hormonal assessment. *Ann Surg* 234:652–656
96. Partington P, Rochelle E (1960) Modified Puestow Procedure for Retrograde Drainage of the Pancreatic Duct. *Annals of Surgery* 152:1037-1043
97. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, et al. (1999) A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg* 16:337-345
98. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. (2001) Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 234:47-55
99. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF (1999) Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 230:131-142
100. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF (1999) Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 3:496-505

101. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr (2008) Risk Prediction for Development of Pancreatic Fistula Using the ISGPF Classification Scheme. *World J Surg* 32:419-28
102. Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM (2007) Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 12:654-663
103. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. (2006) Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 10:1106-1115
104. Robert Koch Institut (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin
105. Rösch T, Braig C, Gain T, et al. (1992) Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 102:188-99
106. Rougnaan PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, Fanslow WF, Rowlands BJ (1986) Impaired specific cell immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. *J Surg Res* 41:113-25
107. Saleh MM, Norregaard P, Jorgensen HL, Andersen PK, Matzen P (2002) Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 56:529-534
108. Sattler, Tim Nicolas (2007) Prognostisch relevante Faktoren beim operierten Pankreaskopfkarzinom: Analyse des eigenen Krankengutes von 1991 bis 2003. Medizinische Dissertation, Universität München
109. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. (2017) Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery* 161:939-950
110. Schwarz RE (2002) Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9:93-7
111. Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ (2001) The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 192:726-734
112. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ (2002) A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 236:17-27
113. Shi C, Hruban RH, Klein AP (2009) Familial pancreatic cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med* 133:365-374
114. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (2010) Praxis der Viszeralchirurgie, Onkologische Chirurgie. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
115. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (2011) Praxis der Viszeralchirurgie, Gastroenterologische Chirurgie. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
116. Smith RC, Pooley M, George CR, et al. (1985) Preoperative percutaneous transhepatic internal drainage in obstructive jaundice: a randomized, controlled trial examining renal function. *Surgery* 97:641-8



117. Soehendra N, Reynders-Frederix V (1979) Palliative Gallengangsdrainage. Eine neue Methode zur endoskopischen Einführung eines inneren Drains. Dtsch. Med. Wochenschr 104:206-7
118. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD (2000) Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? Journal of Gastrointestinal Surgery 4:258-268
119. Speer A, Christopher R, Russell G, et al. (1987) Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. The Lancet 330:57-62
120. Stanley J, Gobien RP, Cunningham J, Andriole J (1985) Biliary decompression: an institutional comparison of percutaneous and endoscopic methods, Radiology 158:195-197
121. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. (2005) Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer, 92:1372-81
122. Sulberg D, Chromik AM, Koster O et al. (2010) Prevention and management of postoperative complications in pancreatic surgery. Zentralbl Chir 135:129-138
123. Traverso LW, Longmire WP Jr (1978) Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 146:959-962
124. Trede M, Schwall G (1988) The complications of pancreatectomy. Ann Surg 207:39-47
125. Uemura K, Murakami Y, Satoi S, et al. (2015) Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study. Ann Surg Oncol, 22:1238-46
126. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. (2009) A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. Br J Cancer 101:908-15
127. Uhl W, Büchler MW (2006) Pankreas. In: Berchtold Bruch HP, Trentz O (Hrsg) Chirurgie. Urban & Fischer, München Jena, pp 943-965
128. Umeda J, Itoi T (2015) Current status of preoperative biliary drainage. J Gastroenterol 50:940-954
129. Utzolino S, Kayser C, Keck T, Hopt UT (2011) Perioperatives Management bei Pankreasresektionen, Viszeralmedizin 27:19-27
130. Vanbeckevoort D (2007) Solid pancreatic masses: benign or malignant. JBR-BTR 90:487-489
131. Van Delden OM, Lameris JS (2008) Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. Eur Radiol 18:448-456
132. van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ (2009) Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. J Gastrointest Surg 13:814-820
133. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. (2010) Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 362:129-13
134. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ et al. (2005) Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. Ann Surg 242:781-788

135. Velanovich V, Kheibek T, Khan M (2009) Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. *JOP* 10:24-9
136. Watanabe M, Usui S, Kajiwara H, et al (2004) Current pancreatogastrointestinal anastomotic methods: results of a Japanese survey of 3109 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11:25–33
137. Watson K (1944) Carcinoma of ampulla of Vater. Successful radical resection. *Br J Surg* 31:368-373
138. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 25:224-244
139. Wellner U (2008) Pankreatogastrostomie versus Pankreatikojejunostomie-vergleichende retrospektive Studie zweier rekonstruktiver Operationsverfahren nach partieller Pankreatoduodenektomie. Medizinische Dissertation, Universität Freiburg
140. Wente M, Bassi C, Dervenis C, et al. (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142:761-768
141. Whipple AO (1935) Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102:763-779
142. Wittekind Ch, Meyer HJ, Baetz E (Hrsg) (2003) TNM-Klassifikation maligner Tumoren (International Union against Cancer-UICC). 6.Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
143. Wittekind Ch, Meyer HJ (Hrsg) (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim
144. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. (1995) Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. *Ann Surg*; 221:721-733
145. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. (1997) Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 226:248-257
146. Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, et al. (2008) A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 113:2448-56
147. Zarzavadjian Le Bian A, Fuks D, Dalla Valle R, et al. (2018) Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status. *Surgery Today* 48:371-379

## **8. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Glanemann für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. Philipp Robert Scherber für die kompetente Betreuung bei der Erstellung der Promotion und der damit verbundenen Beratung und Beantwortung aller Fragen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Peter Jacob für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Außerdem danke ich meinen Eltern Monika und Wolfgang Hofmann und meiner Schwester Eva für ihre Unterstützung in allen Lebensbereichen.



## 10. Anhang

frm\_Gesamt

ID: (Neu) Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PathNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

Name: Vorname: Geburtsdatum: Geschlecht: Straße: PLZ: Wohnort: Telefon: Patienten-Nr SAP: Fallnummer SAP: Hausarzt Nummer SAP: Keine Hausarzt Nummer eingetragen

**OP-Indikation:**

Erstsymptomatik: Erstsymptomatik 2: Dauer seit Erstsymptomatik: [Tage] Gewichtsverlust: [kg] Größe: [m] Gewicht: [kg] ASA-Score:

**präoperative Diagnostik**

CEA: CA 19-9: CRP: [mg/l] Bilirubin ges: [mg/dl] Leukos: [10<sup>9</sup>/l] Lipase: U/l

☐ Sono ☐ ÖGD ☐ ERCP ☐ MRT ☐ CT ☐ Endosono ☐ MRCP

☐ Biopsie ☐ Echo ☐ LuFu andere Diagnostik:

Lokalisation: max. Tumordurchmesser: cm

T: N: M: Lokalisation Metastasen: Grading: Histo präop:

☐ Infiltration Pfortader Infiltration viszerale Arterien: präop Galleableitung: Beginn preop Galleableitung: Anzahl Stentwechsel preop:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 13: Pankreasdatenbank Access 1

frm\_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PathNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

**Risikofaktoren**

KHK: Arrhythmie: Hypertonus: Herzinsuffizienz NYHA: Apoplex: pulmonale RF: Nikotin: PY: Alkohol: Hepatitis: Leberzirrhose Child: Chron. Pankreatitis: Diabetes m.: Niereninsuffizienz: Dialysepflicht: Immunsuppression oder Cortison als Dauermedikation: Thrombozytenaggregationshemmer: Antikoagulanzen: Thrombozytenaggregationshemmer präop pausiert: andere Risikofaktoren:

andere Tumorerkrankung in der Vorgeschichte: welche?: Datum ED: Radio- u/o Chemotherapie i. R. einer anderen Tumorerkrankung: Voroperation Abdomen: Hretext Vorop:

**neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms**

Radiatio präop: Dosis: Zeitraum: Chemo präop: Schema u. Zeitraum:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 14: Pankreasdatenbank Access 2

frm\_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren **OP** Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

**Therapie:**

Operator: OP Dauer: [min]  
 Assistent1: Blutverlust nach Operation in ml:  
 Antibiose: PDA/PDK: Blutverlust nach Anaesthesieprotokoll:  
 Anzahl EK: FFP: TK:

Zugang: Basisoperation: Lokalisation Tachosil oder andere Hämostyptika:

Lymphadenektomie: Metastasierung:  
☐ Leber ☐ Peritoneum andere:

Grund für Exploration: Pankreasanastomose:

**OP-Erweiterungen**

☐ Pyloroplastik ☐ Splenektomie ☐ Kolonteilresektion ☐ Leberegrieße  
☐ Magenteilresektion ☐ multiviszerales Resektion  
☐ Eingriff Pfortader ☐ Eingriff Vena mesenterica ☐ arterielle Rekonstruktion  
 Gefäßrekonstruktion: sonstige Erweiterungen: Intraop Komplikationen:

**Rekonstruktion**

☐ orthotop ☐ transmesokolisch ☐ antekolisch  
☐ in Serie ☐ Y-Roux ☐ mit Braun'schem Fußpunkt  
 Beschaffenheit Pankreas: Gangdurchmesser:

**intraoperativ eingebrachte Drainagen**

☐ T-Drainage ☐ Endlos-Drainage ☐ Röder-Drainage

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 15: Pankreasdatenbank Access 3

frm\_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren **OP** Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

**Histo-Befund:**

Tumorart:

T: N: Anzahl N entnommen: Anzahl tumorpositive N:

M: Lokalisation Metastasen: L: V: Pn:

R: Lokalisation R wenn Rx, R1 oder R2: Grading:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 16: Pankreasdatenbank Access 4

frm\_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

postop. Liegedauer: Tage Intensivliegezeit gesamt: Tage Dauer wiederholter Intensiv-Aufenthalt: Tage

Beatmungszeit: Std. Datum Re-Intubation: Dialysetage postop:

Gastroschluck am: Befund:

Datum Kostenaufbau:

Magensonde entfernt am: erneute MS am: gesamt Liegezeit MS: 0

Sandostatin

Indikation: Dosierung: Dauer der Therapie: Tage

Datum der Drainagedarstellung: Befund Draindarstellung:

Entfernung Drainage links am: rechts am:

EStatus: Todesursache: wenn während des stat. Aufenthaltes verstorben

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 17: Pankreasdatenbank Access 5

frm\_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

☐ Folge-OP Art Folge-OP:

Datum OP 1: Therapie OP 1: weitere OPs:

Datum OP 2: Therapie OP 2:

Datum OP 3: Therapie OP 3:

Anastomosens-Insuffizienz: Therapie:

Fistel: Auftreten am: POPF Grad: Therapie d. Fistel: Therapiedauer der Fistel: [d]

Blutung post: Auftreten am: Lokalisation d. Blutung: EK: FFP: TK:

delayed gastric emptying: Pfortaderthrombose: Auftreten am:

Fasziendehiszenz: Auftreten am: Hautverschluss über Netz:

Wundheilungsstörung: Auftreten am: Vaseal-Therapie:

pulmonale Kompl: Auftreten am: punktionswürdiger Pleuraerguss: kardiale Kompl: Auftreten am:

Sepsis: Fokus: andere Komplikationen:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 18: Pankreasdatenbank Access 6

frm\_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

Zeitraum nach OP [mon]	Größe[m]	Gewicht[kg]	BMI	Karnofsky Index [%]	Datum	CEA	CA 19-9	Sono	ÖGD	Endo Sono	ERCP	CT	MRT	PET	andere Diagnostik	Befund:	M hep	M p
						0	0											

**postoperative Chemotherapie:**

Substanzen / Protokoll:

Anzahl Zyklen postop CTx:

Zeitraum postop CTx:

☐ vorzeitiger Abbruch der postop CTx

Grund:

**postoperative Radiotherapie:**

Gesamtdosis:

Anzahl Bestrahlungen:

Zeitraum postop RTx:

**follow-up / aktuelle Situation**

aktSituation:

follow up Datum:

Sterbedatum:

Todesursache:

Datensatz: 14 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abbildung 19: Pankreasdatenbank Access 7



**Name:** \_\_\_\_\_ **Vorname:** \_\_\_\_\_  
**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_  
**OP-Datum:** \_\_\_\_\_  
**Datum der letzten Untersuchung:** \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
**Größe:** \_\_\_\_\_(m) **Gewicht:** \_\_\_\_\_(kg) **Karnofskyindex:** \_\_\_\_\_(%)  
**Diagnostik:**    ☐ Sono    ☐ ÖGD    ☐ Endosono    ☐ ERCP  
                          ☐ CT   ☐ MRT   ☐ PET  
                          ☐ andere: \_\_\_\_\_ ☐ CEA: \_\_\_\_\_  
                          ☐ CA 19-9: \_\_\_\_\_

**Befund:**

☐ Lokalrezidiv   ☐ M hep   ☐ M pul    ☐ M oss    ☐ M lym  
☐ andere Metastase   ☐ neuer Tumor: Lokalisation \_\_\_\_\_  
☐ weitere Therapiemaßnahmen: \_\_\_\_\_  
☐ postoperative Chemo:  
**Substanzen/Protokoll:** \_\_\_\_\_  
**Anzahl Zyklen:** \_\_\_\_\_ **Zeitraum:** \_\_\_\_\_  
☐ vorzeitiger Abbruch aufgrund: \_\_\_\_\_  
☐ postoperative Radiotherapie:  
**Gesamtdosis:** \_\_\_\_\_  
**Anzahl Bestrahlungen:** \_\_\_\_\_ **Zeitraum:** \_\_\_\_\_  
☐ verstorben  
**Sterbedatum:** \_\_\_\_\_  
**Todesursache:** \_\_\_\_\_

**Bemerkungen:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Ausgefüllt von (Praxisstempel):**

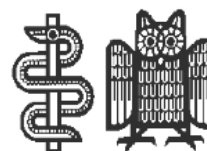
Abbildung 20: Patientenbogen für Hausarzt

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Kliniken und Institute für Chirurgie

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr. M. Glanemann



Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
D-66421 Homburg / Saar

## Internet

<http://www.uks.eu/allgemeinchirurgie>

## Sekretariat

Direktion und Privatambulanz

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 00

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 02

eMail:

[allgemeinchirurgie.sekretariat@uks.eu](mailto:allgemeinchirurgie.sekretariat@uks.eu)

## Schreibdienst (Briefe und Befunde)

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 04

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 05

eMail: [ca.schreibdienst@uks.eu](mailto:ca.schreibdienst@uks.eu)

## Ambulanz

Tel.: 0 68 41 / 16-2 26 19

Fax: 0 68 41 / 16-2 25 21

eMail: [ca.ambulanz@uks.eu](mailto:ca.ambulanz@uks.eu)

## Patientenmanagement /

### Zweitmeinungsportal

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 13 (3 10 30)

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 31

eMail: [ca-zpm@uks.eu](mailto:ca-zpm@uks.eu)

## Studiensekretariat

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 09

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 91

eMail:

[allgemeinchirurgie.studien@uks.eu](mailto:allgemeinchirurgie.studien@uks.eu)

Homburg, den xx

## Überlebensdaten nach Pankreasresektion

Sehr geehrter Herr Doktor ... / sehr geehrte Frau Doktor ...

Im Rahmen einer Doktorarbeit, beziehungsweise zur klinischen Qualitätskontrolle, interessieren wir uns für die Gesundheitsdaten der Patienten nach einer Pankreasresektion, die in unserer Klinik durchgeführt wurde.

Wir bitten Sie daher, den Fragebogen im Anhang mit den Ihnen vorliegenden Daten soweit wie möglich auszufüllen und per Fax an unser Studiensekretariat zurück zu senden:

**06841 – 163 1091.**

Bei Rückfragen können Sie sich auch gerne telefonisch mit dem Studiensekretariat in Verbindung setzen: 06841 – 163 1009.

Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Kooperation!

Mit freundlichen Grüßen

*Julia Hofmann*

*Doktorandin*

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Allgemeine Chirurgie,

Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

66421 Homburg



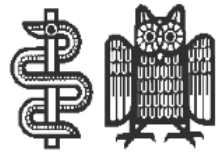
Abbildung 21: Anschreiben Hausarzt

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Kliniken und Institute für Chirurgie

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr. M. Glanemann



Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
D-66421 Homburg / Saar

## Internet

<http://www.uks.eu/allgemeinchirurgie>

## Sekretariat

Direktion und Privatambulanz

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 00

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 02

**eMail:**

[allgemeinchirurgie.sekretariat@uks.eu](mailto:allgemeinchirurgie.sekretariat@uks.eu)

## Schreibdienst (Briefe und Befunde)

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 04

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 05

**eMail:**

[ca.schreibdienst@uks.eu](mailto:ca.schreibdienst@uks.eu)

## Ambulanz

Tel.: 0 68 41 / 16-2 26 19

Fax: 0 68 41 / 16-2 25 21

**eMail:** [ca.ambulanz@uks.eu](mailto:ca.ambulanz@uks.eu)

## Patientenmanagement /

### Zweitmeinungsportal

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 13 (3 10 30)

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 31

**eMail:** [ca-zpm@uks.eu](mailto:ca-zpm@uks.eu)

## Studiensekretariat

Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 09

Fax: 0 68 41 / 16-3 10 91

**eMail:**

[allgemeinchirurgie.studien@uks.eu](mailto:allgemeinchirurgie.studien@uks.eu)

Homburg, den xx

## Patientensuche

Sehr geehrte Damen und Herren,

leider gelingt es uns nicht, folgende Personen, die Patienten in unserer Klinik waren, zu erreichen. Deshalb möchten wir auf diesem Weg um Auskunft darüber bitten, ob die Personen unter einer neuen Adresse gemeldet sind. Falls sie mittlerweile verstorben sein sollten, bitten wir um Mitteilung des Todesdatums.

*Name, Vorname, Geburtsdatum, Anschrift des Patienten*

Ihre Antwort können Sie per Post, per Fax oder auch gerne als email zurück senden ([allgemeinchirurgie.studien@uks.eu](mailto:allgemeinchirurgie.studien@uks.eu)).

Mit freundlichen Grüßen

*Julia Hofmann*

*Doktorandin*

Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Allgemeine Chirurgie,  
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
66421 Homburg



Abbildung 22: Anschreiben Einwohnermeldeamt